Aus der Kinderabteilung der Lungenklinik Heckeshorn
des Krankenhauses Zehlendorf
Damaliger Leiter der Kinderabteilung: H.-S. Otto
Leiter des Krankenhauses Zehlendorf: Prof. Dr. H.-J. Stolpmann

Analyse des Behandlungserfolges und der Rezidivhäufigkeit von 567 tuberkulosekranken Kindern.

Eine Studie des Zeitraums 1969-1979 in einer Kinderabteilung in Berlin-West

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Karl-Friedrich Amthor
aus: Rippershausen

1986

Aus der Kinderabteilung der Lungenklinik Heckeshorn des Krankenhauses Zehlendorf
Damaliger Leiter der Kinderabteilung: H.-S. Otto
Leiter des Krankenhauses Zehlendorf: Prof. Dr. H.-J. Stolpmann

Analyse des Behandlungserfolges und der Rezidivhäufigkeit von 567 tuberkulosekranken Kindern. Eine Studie des Zeitraums 1969-1979 in einer Kinderabteilung in Berlin-West.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Karl-Friedrich Amthor
aus: Rippershausen

Referent: Professor Dr.med. H. Helge
Koreferent: Professor Dr.med. D. Krumhaar

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6.5.1986

Gliederung		Seite
1	Einleitung	5
2	Epidemiologischer Überblick	6
3	Patienten und Methode	11
3.1	Auswahl der Patienten	11
3.1.1	Erhebungsbogen	13
3.1.2	Diagnoseschlüssel	17
3.1.2.1	Schwere oder komplizierte Tuberkuloseerkrankung	17
3.1.2.2	Offene Tuberkulose	18
3.1.3	Verfahren zum Erregernachweis	18
3.1.3.1	Typenbestimmung des Erregers	18
3.1.3.2	Resistenzbestimmung	19
3.1.4	Erfassung der Infektionsquellen	19
3.2	Angewandte Therapieregime	19
3.2.1	Dauer der Chemotherapie	20
3.2.2	Möglichkeiten zur Kontrolle der Chemotherapie	20
3.2.3	Erfassung von Nebenwirkungen	21
3.3	Befunde der Nachuntersuchungen	21
3.3.1	Dauer der Chemotherapie	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Diagnosen und deren Häufigkeit	23
4.2	Erregernachweis - Häufigkeit und Typisierung	27
4.3	Resistenzbestimmung	29
4.3.1	Infektionsquellen und deren Resistenzlage	33
4.3.2	Vergleich der Resistenzlage der Patienten mit den zugehörigen Infektionsquellen	34
4.4	Therapieregime	36
4.4.1	Häufigkeit der Nebenwirkungen während der stationären Chemotherapie	38
4.4.2	Durchschnittliche Dauer der Chemotherapie	40
4.4.3	Durchführung der Chemotherapie	41
4.4.4	Regelmäßigkeit der ambulanten Chemotherapie	42

4.5	Anzahl der Nachuntersuchungen durch die Tuberkulosefürsorge pro Jahr und durchschnittliche Überwachungsdauer der Patienten	43
4.5.1	Befunde anhand der Akten der Tuberkulosefürsorgen	44
4.5.2	Rezidive	45
5	Diskussion der Ergebnisse	49
6	Zusammenfassung	62
7	Literatur	64

1 Einleitung

Für diese Studie wurden die Krankengeschichten von 567 Patienten der Kinderabteilung des Krankenhauses Zehlendorf, örtlicher Bereich Heckeshorn ausgewertet. Ziel der Untersuchung war eine Analyse der Diagnosen, der klinischen und ambulanten Behandlung und der Rezidivhäufigkeit der Tuberkulose im Kindesalter.

2 Epidemiologischer Überblick

Die derzeitige Infektionsgefährdung für Tuberkulose wird in der Bundesrepublik nach Aussetzen der ungezielten BCG-Impfung der Neugeborenen im Juni 1975 sehr unterschiedlich eingeschätzt (22, 54, 55, 86, 87). Einige Autoren stellten, vor allem im Säuglingsalter, einen besorgniserregenden Anstieg der Tuberkuloseerkrankungen fest und forderten die Wiedereinführung der BCG-Impfung (86, 31). Andere Autoren hoben hervor, daß bei der gegenwärtigen epidemiologischen Situation die Wiedereinführung der BCG-Impfung nicht angezeigt sei (45, 46, 77).

Der entscheidende Parameter zur Beurteilung der Infektionsgefährdung ist das Infektionsrisiko. Dieses wird nicht durch das Registrieren der gemeldeten Erkrankungsfälle ermittelt, sondern mit Hilfe der Tuberkulintestung.

Styblo, Meijer und Sutherland (81) berichteten 1969 in ihrem Tuberculosis Surveillance and Research Unit Report Nr. 1 über eine Methode, aus dem Ergebnis von Tuberkulintestungen einer repräsentativen Gruppe (z.B. Schulkinder), den jeweiligen Grad der Tuberkulosegefährdung durch Hochrechnung zu ermitteln. Das errechnete Infektionsrisiko gibt an, wieviel Personen pro Jahr in dem untersuchten Bereich mit Tuberkulosebakterien angesteckt werden (12, 48, 82).

In der Bundesrepublik ist das Infektionsrisiko bisher nur für Stuttgart, München und einige andere Regierungsbezirke in Bayern bestimmt worden. Diese Untersuchungen von Neumann (53), Kranig und Styblo (43) haben Infektionsrisiken zwischen 0,1 und 0,03 ergeben, das heißt eine von 1.000 bzw. drei von 10.000 Personen.

Es darf angenommen werden, daß die von Neumann, Kranig und Styblo für Stuttgart und Bayern angegebenen Infektionsrisiken mit geringen Einschränkungen auch für die übrigen Bereiche der Bundesrepublik zutreffen. Für Berlin ist das Infektionsrisiko noch nicht errechnet worden.

Laut Jahresgesundheitsbericht des Senators für Gesundheit und Umweltschutz von Berlin, haben die Neuerkrankungen an Tuberkulose in allen Diagnosegruppen bis zum Jahre 1976 kontinuierlich abgenommen (74). Seit 1976 stagniert dieser Trend. Im Zeitraum von 1969-1978 waren die Zugänge an Tuberkulose von 2.517 gemeldeten Erkrankungen im Jahre 1969 (11,8 pro 10.000 Einwohner) auf 1.950 im Jahre 1978 (10,2 pro 10.000 Einwohner) zurückgegangen. Dieser Rückgang war im Wesentlichen bei der nicht ansteckungsfähigen Tuberkulose der Atmungsorgane der älteren Altersgruppen zu beobachten, während bei den jüngeren Erwachsenen ein steter Anstieg zu bemerken war (74). Bei der deutschen Bevölkerung in Berlin ließ sich in allen Altersgruppen ein Rückgang von 2.361 Zugängen 1969 auf 1.442 im Jahre 1978 verzeichnen, bei der ausländischen Bevölkerung dagegen im selben Zeitraum eine Zunahme von 156 auf 508. Bezogen auf 10.000 der deutschen Bevölkerung zeigte sich ein Rückgang von 11,5 im Jahre 1969 auf 8,4 im Jahre 1978, bei der ausländischen Bevölkerung ein Anstieg von 17,0 pro 10.000 auf 25,9 pro 10.000 (75, 80).

Auch bei den unter 15-jährigen Kindern zeigte sich eine deutliche Zunahme der aktiven Tuberkulosen von 3,66 pro 10.000 Kinder von 0 bis unter 15 Jahren im Jahre 1969 auf 6,4 pro 10.000 Kinder 1978 (57). Bezogen auf deutsche und ausländische Kinder (Unterteilung erst seit 1972) zeigte sich bei Deutschen ein unregelmässig verlaufender Anstieg mit zwei Gipfelpunkten 1975 und 1978 von 3,09 Zugängen pro 10.000 im Jahre 1972 auf 4,99 im Jahre 1978. Bei den ausländischen Kindern war ebenfalls ein unregelmässiger Verlauf zu sehen, mit einem Gipfel im Jahre 1978 und nahezu gleichbleibenden Zugangszahlen von 13,08 pro 10.000 1972 und 13,01 im Jahre 1978. Die Zunahme der aktiven Tuberkulose bei Deutschen und Ausländern im Jahre 1975 war zum Teil durch die suppurativen BCG Lymphadenitiden nach Impfung mit dem im Frühjahr 1975 auf den Markt gekommenen BCG-Impfstoff, Stamm Kopenhagen 1331 zu erklären (14).

Die Zunahme der Tuberkulose-Neuerkrankungen nach 1975 war zum Teil durch die infolge des Fortfalls der BCG-Impfung (Juni 1975) nunmehr im gesamten Stadtgebiet durchgeführten Tuberkulintestungen bei nicht geimpften Kindern bedingt.

Die folgende Graphik (Abbildung 1) gibt einen Überblick über die Neuerkrankungen an Tuberkulose von Kindern im Alter von 0 bis unter 15 Jahren in Berlin nach den Jahresgesundheits-Berichten der Jahre 1969 bis 1978. Die Inzidenz (siehe Tabelle 1) errechnet sich aus den gemeldeten Neuerkrankungen der Jahresgesundheits-Berichte und den Zahlen über die Bevölkerung von 0 bis unter 15 Jahren (78).

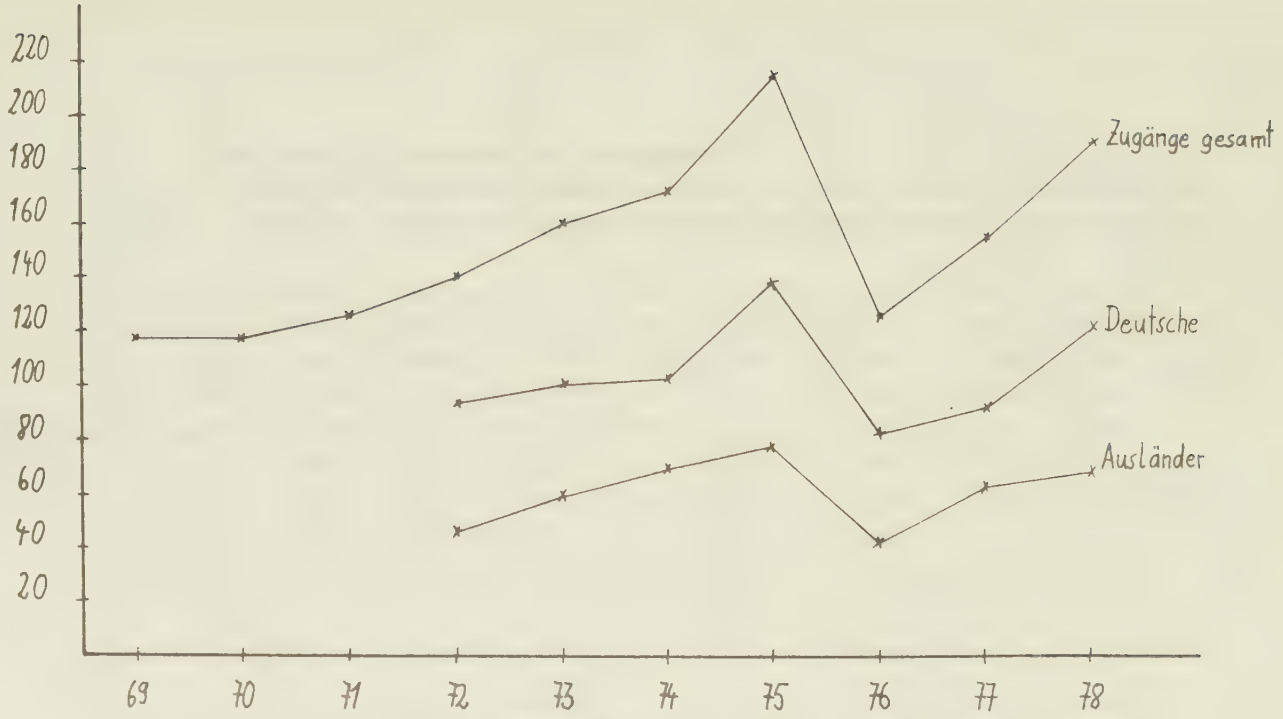

Abbildung 1: Zugänge an Tuberkulose in West-Berlin (Kinder bis unter 15 Jahre) nach: Der Senator für Gesundheit und Umweltschutz: Jahresgesundheitsberichte 1969-1979

Jahr	Ki. - 15 J.	Deutsch	Ausländ.	Zugänge gesamt	Zug. D	Zug. A	Zug. D/ 10000	Zug. A/ 10000	Zug. ges./ 10000
69	321897	-	-	118	-	-	-	-	3,66
70	312279	-	-	117	-	-	-	-	3,74
71	338662	311850	26812	126	-	-	-	-	3,72
72	339251	304095	35156	140	94	46	3,09	13,08	4,12
73	337643	296905	40729	161	101	60	3,40	14,73	4,76
74	334821	287310	47511	173	103	70	3,58	14,73	5,16
75	326484	278900	47584	217	139	78	4,98	16,39	6,64
76	317947	269559	48388	126	83	43	3,07	8,88	3,96
77	307903	257797	50106	156	92	64	3,56	12,77	5,06
78	299357	246340	53017	192	123	69	4,99	13,01	6,40

Tabelle 1: Zugänge an aktiver Tuberkulose der bis unter 15-jährigen Kinder in Berlin West (nach Zahlen des Statistischen Landesamtes Berlin und anhand der Jahresgesundheitsberichte, Der Senator für Gesundheit und Umweltschutz)

3 Patienten und Methode

3.1 Auswahl der Patienten

Für diese Langzeitstudie wurden die Krankengeschichten von 567 deutschen und ausländischen Kindern in West-Berlin ausgewertet, die in den Jahren 1969-1979 in der Kinderabteilung des Krankenhauses Zehlendorf, örtlicher Bereich Heckeshorn, wegen einer Tuberkuloseerkrankung behandelt worden waren. Durch die besondere geographische Lage West-Berlins mit Heckeshorn als einziger Kinderabteilung zur Behandlung der Tuberkulose konnte ein relativ umfangreiches Patientengut katamnestisch ausgewertet werden. Das Einzugsgebiet der Kinderabteilung umfaßt alle 12 Bezirke West-Berlins. Der Anteil ausländischer Kinder am gesamten Krankengut lag mit 61,4% erheblich über dem deutschen (38,6%). Nahezu die Hälfte aller Kinder (44,4%) kam aus den beiden Bezirken Wedding und Kreuzberg. Davon waren 96 bzw. 93 ausländische, 36 bzw. 27 deutsche Kinder.

Um die Rezidivrate der Tuberkulose im Kindesalter und den weiteren Verlauf der Erkrankung über einen Zeitraum bis zu elf Jahren zu ermitteln, wurden die Tuberkulosefürsorgestellen der 12 Bezirke Berlins um Akteneinsicht gebeten.

Die zuständige Tuberkulosefürsorge, die den Patienten weiter betreute, war aus dem Entlassungsbericht der Klinik ersichtlich. Um auch die Patienten zu erfassen, die innerhalb Berlins umgezogen waren, wurden alle Tuberkulosefürsorgen mehrmals aufgesucht.

Anhand der bei den Fürsorgen geführten Unterlagen konnten die stationär behandelten Kinder der Jahrgänge 1969 bis einschließlich 1978 nachverfolgt werden. Die Kinder, die im Jahre 1979 auf der Kinderabteilung lagen, mußten von der Nachuntersuchung zur Ermittlung der Rezidivrate ausgeschlossen werden, weil die ambulante Chemotherapie bei einer großen Anzahl dieser Kinder noch nicht abgeschlossen und damit nur ein unzureichender Beobachtungszeitraum gegeben war, um gesicherte Aussagen über den Verlauf der Erkrankung zu machen.

In den Jahren 1969-1978 wurden 496 Kinder wegen einer Tuberkuloseerkrankung auf der Kinderabteilung Heckeshorn behandelt. Von diesen Patienten waren in 73,4% der Fälle (364 Patienten) die Unterlagen bei der Tuberkulosefürsorge des Wohnbezirkes auffindbar. In 26,6% der Fälle (132 Patienten) konnten keine Akten ausfindig gemacht werden. Von diesen 132 Patienten waren 10,9% (21 Fälle, nur Deutsche) nach West-Deutschland verzogen und die Akten an die Tuberkulosefürsorge bzw. das Gesundheitsamt des neuen Wohnortes abgegeben worden. Bei ausländischen Patienten konnten keine Umzüge nach West-Deutschland festgestellt werden. 18,5% (56 Fälle) der 303 ausländischen Patienten der Jahrgänge 1969-1978 waren endgültig in ihr Heimatland zurückgekehrt. Bei 7,6% (23 Fälle) der ausländischen Patienten war aus den Unterlagen ersichtlich, daß sie nach einem längeren Aufenthalt im Heimatland wieder nach Berlin zurückgekehrt waren.

Da sowohl bei allen im Ausland verbliebenen, als auch den zurückgekehrten Patienten eine Beobachtungszeit von wenigstens 12 Monaten (durchschnittlich 21,8 bzw. 58,9 Monate) gegeben war, wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen.

Die relativ große Anzahl nicht auffindbarer Fälle läßt sich dadurch erklären, daß die meisten dieser Fälle bereits abgelegt und aus dem Archiv der laufenden, überwachungsbedürftigen Patienten herausgenommen waren. Diese Akten lagerten zum Teil in unübersichtlichen Stapeln in den Kellern der Fürsorgen. Eine einmal falsch abgelegte Akte blieb damit nahezu unauffindbar und konnte oft nur durch Zufall entdeckt werden.

Bei einem geringen Teil der Entlassungsberichte war, offensichtlich auf Grund unklarer Wohnungsverhältnisse zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und später erfolgter mehrmaliger Wohnungswechsel, eine falsche Tuberkulosefürsorgestelle angegeben worden. Zu Beginn der Erhebungen ließ sich nicht mehr klären, wohin die Akte weitergeleitet worden war.

Von den 193 stationär behandelten deutschen Patienten der Jahrgänge 1969-1978 konnten in 64,3% (124 Fällen) die Akten bei den Tuberkulosefürsorgen gefunden werden, von den 303 ausländischen Patienten dieser Jahrgänge war dies in 79,2% (240 Fällen) möglich. Unter Berücksichtigung der 10,9% der deutschen, nach West-Deutschland verzogenen Patienten ergeben

sich für Deutsche und Ausländer annähernd gleiche Prozentzahlen, 75,1 % bzw. 79,2 %, für die Häufigkeit der wiedergefundenen Fälle.

Es wurden keine Selektionsfaktoren erkennbar, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse der Nachuntersuchungen bei den Tuberkulosefürsorgen hätte führen können. Die Möglichkeit, daß sich unter den aus der laufenden Überwachung herausgenommenen, abgelegten Fällen weitere Rezidive verbergen, ist als äußerst gering anzusehen. Ein Kind mit einer Tuberkuloseerkrankung, das bereits einmal auf der Kinderabteilung behandelt worden war, wäre sicher auch zur Behandlung des Rezidivs nach Heckeshorn eingewiesen worden.

3.1.1 Erhebungsbogen

Für diese Langzeitstudie wurde ein zweiteiliger, 71 Punkte umfassender Erhebungsbogen mit kodiertem Antwortschlüssel ausgearbeitet. Speicherung und Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Rechners, Betriebssystem RT 11 V 03, basic.

Mit Teil I des Erhebungsbogens (Abbildung 2) sollten neben den persönlichen Daten hauptsächlich für Diagnostik und Therapie in der Klinik wichtige Fragestellungen beantwortet werden. Epidemiologische und soziale Gesichtspunkte konnten in dieser retrospektiv angelegten Studie nur in begrenztem Umfang erfaßt werden. Besonders die Beantwortung der Frage der Infektionsquellen erwies sich durch den hohen Anteil ausländischer Kinder (61,4 %) und den damit verbundenen Sprachproblemen als schwierig.

Die Untersuchung der sozialen Situation der Familien mit an Tuberkulose erkrankten Kindern mußte auf die Größe der Familie und die Anzahl der Wohnräume beschränkt werden, da zu den anderen Punkten (z.B. eigenes Zimmer, schläft das Kind in einem eigenen Bett oder mit Geschwistern zusammen) retrospektiv keine zuverlässigen Angaben zu erhalten waren. Der Teil II des Erhebungsbogens (Abbildung 3) erfaßte die ambulante Weiterbehandlung durch die niedergelassenen Ärzte und den weiteren Verlauf der Tuberkuloseerkrankung anhand der Akten und Befunde der Tuberkulosefürsorgestellen.

Eine der wichtigsten Fragestellungen war die Ermittlung der Rezidivhäufigkeit nach erstentdeckter, intensiv behandelter Tuberkulose im Kindesalter. Die Rezidivhäufigkeit stellt einen entscheidenden Parameter für die Qualität einer Behandlung oder eines Behandlungsregimes dar. Von den umfangreichen Patientendaten wurden nur die im Zusammenhang mit dem Thema wichtigen Punkte ausgewertet. Dabei sollten durch Auswertung der Krankengeschichte der Kinderabteilung besonders Fragen zur Häufigkeit der Diagnosen, Erreger und Resistenzbestimmung, klinischen und ambulanten Chemotherapie erörtert und der weitere Verlauf der Tuberkuloseerkrankung bzw. die Rezidivhäufigkeit durch Auswertung der Akten der Tuberkulosefürsorgestellen festgestellt werden.

Name: ..... Vorname: .....

(0,0) LAUFENDE-NR.	:	(0,1) AUFNAHME-NR.	: .....
(1,0) AUFNAHME-DAT.	:	(1,1) ENTLASSG.-DAT.	: .....
(2,0) GEBURTSDATUM	:	(2,1) ALTER*1	: .....
(3,0) VERWEILDAUER*2	:	(3,1) STAT.BEH.ZAHL	: .....
(4,0) STAATSANGEH.	:	(4,1) BEZ.TUB.FUERS.	: .....
(5,0) SEX (1=M/2=W)	:	(5,1) ENTD.ERKRANK.	: .....
(6,0) BEKANNT SEIT	:	(6,1) ENTDECKER	: .....
(7,0) EINWEISUNG	:	(7,1) INFEKTIONSQU.	: .....
(8,0) FAMILIENGROESSE	:	(8,1) WOHNRAUMZAHL	: .....
(9,0) EIGENES BETT	:	(9,1) BCG-IMPFUNG	: .....
(10,0) TUB-REIZSCHWELLE	:	(10,1) BSG	: .....
(11,0) AUFN.TEMPERATUR	:	(11,1) ER.NACHW.V.THER.	: .....
(12,0) ER.NACHW.ICD	:	(12,1) NACHWEIS/METH.	: .....
(13,0) RESISTENZLAGE	:	(13,1) BRONCHOSKOPIE	: .....
(14,0) TB-FORM (ICD)	:	(14,1) BK-MIKROSKOP.	: .....
(15,0) BK-KULTUR	:	(15,1) BK-TIERVERSUCH	: .....
(16,0) 1. CHEMOTHERAP.	:	(16,1) 2. CHEMOTHERAP.	: .....
(17,0) 3. CHEMOTHERAP.	:	(17,1) 4. CHEMOTHERAP.	: .....
(18,0) 5. CHEMOTHERAP.	:	(18,1) THER.AEND.GRUND.	: .....
(19,0) NEBENWIRKUNGEN	:	(19,1) 1. RESISTENZ	: .....
(20,0) 2. RESISTENZ	:	(20,1) 3. RESISTENZ	: .....
(21,0) 4. RESISTENZ	:	(21,1) 5. RESISTENZ	: .....
(22,0) CHIRURG.THER.	:	(22,1) EXERC./REZIDIV	: .....

Abbildung 2: Erhebungsbogen - Kinder-TB - Moldenhauer, Amthor (März 1980)

(23,0) VERLAUFSKONTROLLE .....
(23,1) AMBULANTE CHEMOTHERAPIE .....
(24,0) ENDE AMB.CHEMOTHERAPIE .....
(24,1) THERAPIEDAUER AMBULANT .....
(25,0) THERAPIEDAUER GESAMT .....
(25,1) HEILVERFAHREN .....
(26,0) NACHUNTERSUCHUNGEN 1969 .....
(26,1) " 1970 .....
(27,0) " 1971 .....
(27,1) " 1972 .....
(28,0) " 1973 .....
(28,1) " 1974 .....
(29,0) " 1975 .....
(29,1) " 1976 .....
(30,0) " 1977 .....
(30,1) " 1978 .....
(31,0) " 1979 .....
(31,1) " 1980 .....
(32,0) LETZTE NACHUNTERSUCHUNG .....
(32,1) UEBERWACHUNGSZEITRAUM .....
(33,0) BEFUNDAENDERUNG .....
(33,1) REZIDIV .....
(34,0) REZIDIVZEITRAUM .....
(34,1) REZIDIVTHERAPIE .....
(35,0) WIEDEREINWEISUNG .....
(35,1) CHEMOTHERAPIE KONTROLLE .....
(36,0) VERSTORBEN .....

Abbildung 3: Zusatzbogen Kindertuberkulose

3.1.2 Diagnoseschlüssel

Die amtliche deutsche Tuberkulosestatistik kennt keine Klassifikation nach Ausdehnung und Beschaffenheit des Prozesses, sondern nur eine Unterteilung in aktive Tuberkulose der Atmungsorgane mit bzw. ohne Nachweis von Tuberkulosebakterien (Diagnosegruppe 1), aktive Tuberkulose anderer Organe (Diagnosegruppe 2) und Konvertoren (Diagnosegruppe 3).

In dieser Studie wurde der Einteilung des Aufnahmebefundes der von der World Health Organisation (WHO) 1979 empfohlene Diagnoseschlüssel nach dem "Handbuch der internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen (ICD) (16) zugrundegelegt. Dieser Schlüssel ermöglichte eine weitergehende Differenzierung der Diagnosen, als dies mit dem amtlichen deutschen Diagnoseschlüssel möglich gewesen wäre.

Der ICD-Schlüssel wurde in dem Punkt 012.1 Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten um einige Unterpunkte erweitert, um eine Lokalisation des Prozesses und relativ häufige Komplikationen wie Atelektasen oder gleichzeitig bestehende pneumonische Infiltrate mit erfassen zu können. Als Punkt 19, suppurative Lymphadenitis wurde die Komplikation nach BCG-Impfung aufgeführt.

3.1.2.1 Schwere oder komplizierte Tuberkuloseerkrankung

Zu den schweren oder komplizierten Tuberkuloseerkrankungen wurden gezählt:

011.2 Lungentuberkulose mit Kavernenbildung
011.4 Lungentuberkulose, fibröse
011.5 Tuberkulöse Bronchiektasie
Tuberkulosen mit Belüftungsstörungen und Lymphknoteneinbruch
013 Tuberkulosen der Meningen und des Zentralnervensystems
014 Tuberkulose des Darmes, des Bauchfells und der Mesenterialdüsen
015 Tuberkulose der Knochen und Gelenke
018 Miliartuberkulose

3.1.2.2 Offene Tuberkulose

Der mikroskopische oder kulturelle Nachweis von Mykobakterien aus dem Magensaft nach Anreicherung, aus der Bronchialabsaugung oder aus dem Frühurin wurde als Beweis für eine offene Tuberkuloseerkrankung angesehen.

3.1.3 Verfahren zum Erregernachweis

Von besonderem diagnostischen Wert bei der Erkennung der Tuberkulose ist die bakteriologische Untersuchung (von Sputum, Magennüchternsaft, gezielt entnommenem Bronchialsekret, Pleuraexsudat, Liquor und Urin), da ein positiver Erregerbefund die Diagnose sichert. Als Nachweismethode stehen bei steigender Empfindlichkeit die mikroskopische Untersuchung nach Gaffky (Hygieniker, Berlin 1830-1918) nach Anreicherung im Magensaft, Bronchialabsaugung oder Urin mit entsprechender Färbung (Ziel-Neelsen, Fluoreszenzfärbung), die Anlegung von Kulturen sowie der Tierversuch am Meerschweinchen zur Verfügung. Ein negativer Erregernachweis schließt andererseits die Erkrankung nicht aus.

Beim Keimnachweis nach Gaffky wird die Anzahl der Tuberkelbakterien pro Gesichtsfeld im mikroskopischen Präparat angegeben.

Der kulturelle Erregernachweis und der Erregernachweis durch Tierversuch am Meerschweinchen erfolgte nach den von A. Krebs (44) angegebenen Methoden.

3.1.3.1 Typenbestimmung des Erregers

Die Typenbestimmung des Erregers wurde nach den von A. Krebs (44) ausgearbeiteten und empfohlenen Methoden durchgeführt.

3.1.3.2 Resistenzbestimmung

Die Resistenzbestimmungen wurden entsprechend den "Empfehlungen zur Methodik und Bewertung von Empfindlichkeitsprüfungen von Mykobakterien" des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose vom April 1973 durchgeführt (21).

3.1.4 Erfassung der Infektionsquellen

Die Angaben über die Infektionsquellen sind, soweit bekannt, den Krankengeschichten der Patienten entnommen. Wenn aus den Unterlagen ersichtlich war, daß der die Infektionsquelle bildende Patient sich ebenfalls einer stationären Behandlung unterziehen mußte, wurden, soweit möglich, in den Archiven der damals behandelnden Klinik die Ergebnisse der Resistenzbestimmung festgestellt und mit den Resultaten der Empfindlichkeitsprüfung der Kinder verglichen.

3.2 Angewandte Therapieregimes

Alle Patienten erhielten in der Initialphase eine **Mehrfach-Chemotherapie.** In der Regel erfolgte die Behandlung mit drei Chemotherapeutika. Vier oder mehr Medikamente gleichzeitig wurden nur bei schweren, komplizierten Verläufen mit Nachweis von resistenten Erregern oder Meningitiden gegeben.

Jede Änderung der Therapieregimes wegen nachgewiesener Resistenz bei Patient oder Infektionsquelle, ungenügender Befundrückbildung oder Verschlechterung, Nebenwirkungen oder sonstiger Gründe, zählte bei der Angabe der Häufigkeit der Kombinationen als neues Regime, ebenso die anschließende Zweifach bzw. Monotherapie. Aus diesem Grunde ist die Anzahl der Häufigkeit der Therpieregime nicht mit der Anzahl der Patienten identisch.

Auf die Dosierung der einzelnen Chemotherapeutika soll hier nicht näher eingegangen werden; alle Medikamente wurden entsprechend den Dosierungsrichtlinien des Kindesalters verabreicht (3, 24, 36, 37, 39, 58).

3.2.1 Dauer der Chemotherapie

Die Dauer der Chemotherapie wurde für die Patienten der Jahrgänge 1969 bis einschließlich 1978 berechnet. In diesem Zeitraum waren 496 Patienten mit einer Tuberkuloseerkrankung auf der Kinderabteilung behandelt worden. Die Kinder des Jahrgangs 1979 (71 Patienten) konnten bei der Auswertung zu dieser Fragestellung nicht in die Untersuchung einbezogen werden, da bei einer großen Anzahl der Patienten die ambulante Chemotherapie noch nicht abgeschlossen war.

Als Startpunkt für die Chemotherapie wurde das Aufnahmedatum in die Klinik festgelegt. Die Chemotherapie konnte in der Regel innerhalb der ersten Woche, nach Abschluß der Diagnostik, eingeleitet werden. Das Ende der medikamentellen Behandlung war aus den Krankenunterlagen der Tuberkulosefürsorgen ersichtlich. In den meisten Fällen teilten die behandelnden niedergelassenen Ärzte das Ende der Behandlung den Tuberkulosefürsorgen mit. Leider war aus den Unterlagen der Tuberkulosefürsorgen nur gelegentlich ersichtlich, welche Medikamente verabreicht wurden. Die Mitteilungen beschränkten sich auf "Zweifachtherapie" oder "Monotherapie", so daß keine Aussagen möglich waren, welche Chemotherapeutika am häufigsten gegeben wurden.

3.2.2 Möglichkeiten zur Kontrolle der Chemotherapie

Die Aussagen über die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme stützten sich hauptsächlich auf die Angaben der niedergelassenen Ärzte, die die Durchführung der ambulanten Chemotherapie überwachten. Wenn sich in den Unterlagen der Tuberkulosefürsorgen keine Hinweise fanden, daß die Therapie unregelmäßig erfolgte, konnte eine korrekt eingehaltene ambulante Chemotherapie angenommen werden.

3.2.3 Erfassung von Nebenwirkungen

Zu den Grundsätzen einer guten Chemotherapie gehört auch die sorgfältige Überwachung der Behandlung auf Nebenwirkungen. Alle antituberkulösen Mittel weisen eine potentielle Früh- und Spättoxizität auf (64). Zur Feststellung von Nebenwirkungen der Arzneimittel wurden alle Patienten in regelmäßigen Abständen gezielt klinisch untersucht und zusätzlich Laboruntersuchungen (Blutbild, Transaminasen, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, alkalische Phosphatase) durchgeführt.

Augenfehler waren grundsätzlich ein Ausschlußkriterium von einer Ethambutol-Therapie. Die Überwachung der Behandlung erfolgte, wie von Scheffler (68) empfohlen, durch regelmäßige, vier-wöchentliche Visus- und Farbsehprüfungen, Gesichtsfeld sowie Augenhintergrunduntersuchungen.

Nebenwirkungen des Streptomycin auf den 8. Gehirnnerven wurden durch monatliche audiometrische Untersuchungen, im Säuglings- und Kleinkindesalter durch Audio-EEG-Kontrollen, erfaßt. Bei Nachweis von beginnenden Hör- oder Gleichgewichtsstörungen wurde Streptomycin sofort abgesetzt.

3.3 Befunde der Nachuntersuchungen

Die Nachuntersuchungen erfolgten, solange die ambulante Chemotherapie noch nicht abgeschlossen war, entweder durch einen niedergelassenen Arzt oder durch die Ärzte der Tuberkulosefürsorgestelle. Nach Abschluß der Chemotherapie wurde die weitere Verlaufskontrolle nur noch von den Tuberkulosefürsorgen des Wohnbezirkes durchgeführt.

Eine Aussage über den allgemeinen Entwicklungsstand des Kindes war nicht in einer ausreichenden Anzahl der Fälle zu finden, um sie bei der Auswertung berücksichtigen zu können.

Deshalb wurden der Verlaufsbeurteilung die bei der Tuberkulosefürsorge erhobenen Röntgenbefunde zugrundegelegt, insbesondere der Befund der letzten Röntgenaufnahme. In der Regel war angegeben, ob noch eine überwa-

chungsbedürftige Tuberkulose vorlag und ob im Vergleich zu vorausgegangenen Untersuchungen eine Änderung des Befundes eingetreten war.

Zur Klassifikation der Befunde diente folgende Einteilung:

1. geheilt	- nicht mehr überwachungsbedürftige Tuberkulosen - Fälle mit so weitgehender Befundregression, daß im Vergleich zu Voraufnahmen keine eindeutig pathologischen Befunde mehr erhoben werden konnten
2. regredient	- weitere Befundrückbildung im Vergleich zur vorausgegangenen Untersuchung
3. stationär	- unveränderte Befunde in den beiden letzten Nachuntersuchungen
4. progredient	- Größenzunahme des Herdes und Befundverschlechterung
4.1 infektiös	- erfolgreicher Keimnachweis
4.2 nicht infektiös	- Keimnachweis nicht gelungen.

3.3.1 Dokumentation der Rezidive

Die festgestellten Rezidive werden anhand von Kasuistiken erläutert. Als Rezidive wurden die Fälle gezählt, wenn nach Abschluß der stationären Mehrfach-Chemotherapie eine neuerliche, röntgenologisch nachweisbare Befundverschlechterung festzustellen war, und die Untersuchungen der Klinik die Diagnose "Rezidiv" bestätigen.

4 Ergebnisse

4.1 Diagnosen und deren Häufigkeit

In den Jahren 1969-1979 wurden 567 Tuberkuloseerkrankungen diagnostiziert. Davon fielen allein 87,4% (496 Fälle) auf die Diagnosen tuberkulöse Erstinfektion, Tuberkulose der Lunge und Tuberkulose der sonstigen Atmungsorgane (ICD 010-012.8).

Die Häufigkeit der Tuberkulosen anderer Organe ist aus folgender Aufstellung ersichtlich:

013.0	Tuberkulöse Meningitis	1,9%	(11 Fälle)
014	Tuberkulose des Darmes, des Bauchfells und der Mesenterialdrüsen	0,7%	(4 Fälle)
014.1	Lymphknoten im Mesenterium	0,2%	(1 Fall)
015.0	Tuberkulose der Wirbelsäule	0,4%	(2 Fälle)
015.8	Tuberkulose sonstiger Gelenke	0,4%	(2 Fälle)
017.1	Erythema nodosum bei hyperergischer Reaktionslage	0,5%	(3 Fälle)
017.02	Colliquative Tuberkulose	0,7%	(7 Fälle)
017.2	Tuberkulose der peripheren Lymphknoten	5,6%	(32 Fälle)
018.0	Akute Miliartuberkulose	1,3%	(7 Fälle)
019	Suppurative Lymphadenitis nach BCG-Impfung	0,9%	(5 Fälle)

Die Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten (ICD 012.1) war mit 50,8% (288 Fälle) die am häufigsten gestellte Diagnose. Bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle ergab die hier vorgenommene Unterteilung zur Erfassung von Atelektasen und pneumonischen Infiltraten:

-	hilär rechtsseitige Lymphknoten-Tuberkulose mit Atelektase	7,1%	(40 Fälle)
-	hilär rechtsseitige Lymphknoten-Tuberkulose mit pneumonischem Infiltrat	0,5%	(3 Fälle)

- hilär linksseitige Lymphknoten-Tuberkulose mit Atelektase	2,9%	(17 Fälle)
- hilär linksseitige Lymphknoten-Tuberkulose mit pneumonischem Infiltrat	0,5%	(3 Fälle)
- beidseitige Befunde mit Atelektase	2,8%	(16 Fälle)
- beidseitige Befunde mit pneumonischem Infiltrat	0,2%	(1 Fall)

An zweiter Stelle folgt die Diagnose:

tuberkulöse Lungeninfiltration (ICD 011.0) mit	9,5%	(54 Fälle)

An dritter und vierter Stelle stehen die Diagnosen:

tuberkulöser Primärkomplex (ICD 010.0) mit	7,2%	(41 Fälle)
und		
tuberkulöse Pleuritis (ICD 012) mit	6,7%	(38 Fälle)

An fünfter und sechster Stelle kommen die

tuberkulöse Erstinfektion (ICD 010) mit	7,2%	(41 Fälle)
und die		
Tuberkulose der peripheren Lymphknoten (ICD 017.2)	5,6%	(32 Fälle)

Von den 567 Patienten dieser Untersuchung hatten 24,5% (139 Fälle) einen schweren oder komplizierten Verlauf (S. 17, 3.1.2.1 schwere oder komplizierte Tuberkuloseerkrankungen). Die Anzahl der schweren Tuberkulosen ging von 30,4% im Jahre 1969 kontinuierlich auf 12,5% im Jahre 1972 zurück. In den folgenden Jahren war der Verlauf durch große Schwankungen gekennzeichnet. Die relative Anzahl der schweren Tuberkulosen erreichte im Jahre 1979 mit 39,4% den höchsten Stand (Tabelle 2).

In den elf Jahren, die für diese Studie ausgewertet wurden, waren 11 tuberkulöse Meningitiden und 7 Miliartuberkulosen zur Aufnahme gekommen.

Alle in den Jahren 1969 bis 1979 gestellten Diagnosen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Jahr	Anzahl Tuberk. gesamt	schwere Tuberk.	%
1969	46	14	30,4
1970	38	13	34,2
1971	44	8	18,2
1972	48	6	12,5
1973	47	11	23,4
1974	51	10	19,6
1975	62	11	18,0
1976	41	14	34,1
1977	55	10	18,2
1978	64	14	21,9
1979	71	28	39,4
Summe	567	139	

Tabelle 2: Schwere Tuberkulosen nach Jahrgängen

		69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	ges.	%
010	Tub. Erstinfektion	2	1	3	2	2	9	4	5	6	2	5	41	7,4
010.0	Tub. Primärkomplex	4	4	5	4	3	2	6	2	6	5	1	42	7,4
011.0	Tub. Lungeninfiltr.	4	4	3	9	9		10	5	5	2	3	54	9,2
011.2	Lungentub. Kavernenbildung	2	1			1	3	1	6	1	1	3	19	3,4
011.4	Lungentub. fibröse	1		1		2	5	1				1	11	1,9
011.5	Tub. Bronchiektasie			1							1	1	3	0,5
012	Tub. Pleuritis	7	3	5	3	3	5	1	2	3	4	2	38	6,7
012.1	Tub. d. intrathorak. Lymphknoten	21	21	19	24	19	19	26	16	33	43	47	288	50,8
013.0	Tub. Meningitis	1	2			3	1	2	1			1	11	1,9
014.1	Tub. d. Darmes, Bauchf. Mes. Lymphkn. im Mesenterium			1							1	3	4	0,7
015.0	Tub. der Wirbelsäule	1						1					2	0,4
015.8	Tub. sonstiger Gelenke	1						1					2	0,4
017.0	Tuberculosis colliqu.			1	1			1	1				4	0,7
017.1	Erythema nodosum		1	1		1							3	0,5
017.2	Tub. d. peripheren LK	1		4	4	3	6	5	3	1	2	3	32	5,6
018.0	Akute Miliartuberkul.	1	1		1	1		1			2		7	1,3
019	Suppurative Lymphadenitis nach BCG-Impfung						1	2			1	1	5	0,9
	Summe												567	100%

Tabelle 3: Häufigkeit der einzelnen Diagnosen pro Jahrgang (ICD)

4.2 Erregernachweis - Häufigkeit und Typisierung

In der vorliegenden Untersuchung hatten 3,5% der Patienten (20 Fälle) eine offene Tuberkulose. Bei diesen Fällen gelang der Keimnachweis im mikroskopischen Ausstrichpräparat aus dem Magensaft und/oder der Bronchialabsaugung. Aus dem Frühurin konnten keine Erreger isoliert werden. Die durchschnittliche Gaffky-Zahl betrug 3,4 Keime pro Gesichtsfeld.

Der mikroskopische Keimnachweis gelang bei den Kindern in der Regel nur einmal. In einem Fall mit peripherer Lymphknotentuberkulose gelang nach 7 Monaten ein erneuter mikroskopischer Erregernachweis im Operationspräparat aus verkäsendem Lymphknotenmaterial, bei negativem kulturellen Nachweis. Es darf angenommen werden, daß diese Keime durch die Chemotherapie abgetötet und nicht mehr lebensfähig waren.

Ein ausschließlich mikroskopischer Nachweis aus Magensaft und Bronchialabsaugung gelang in 0,5% (3 Fällen). Mittels Kultur gelang der Erregernachweis aus dem Magensaft und/oder der Bronchialabsaugung oder aus dem Frühurin in 13,9% (79 Fällen).

Bei Unterteilung auf die verschiedenen Medien war bei den Patienten der kulturelle Erregernachweis erfolgreich:

aus dem Magensaft	in 7,9%	(45 Fälle)
aus der Bronchialabsaugung	in 3,5%	(20 Fälle)
aus dem Magensaft und der Bronchialabsaugung	in 2,1%	(12 Fälle)
aus dem Frühurin	in 0,4%	(2 Fälle)

Der kulturelle Erregernachweis war außerdem möglich:

aus dem Operationspräparat nach Lymphknotenexstirpation	in 1,8%	(10 Fälle)
aus dem Pleuraexsudat	in 0,7%	(4 Fälle)
aus dem Liquor	in 1,2%	(7 Fälle)

Der mikroskopische und kulturelle Erregernachweis war bei 3.0% der 567 Patienten möglich. Zusammenfassung der Ergebnisse des kulturellen Erregernachweises: Tabelle 4.

Nachweismethode	Häufigkeit (Anzahl der Patienten)	%
Lymphknotenexstirpation	10	1,8
Magensaft	45	7,9
Bronchialabsaugung	20	3,5
Magensaft + Bronchialabsaugung	12	2,1
Pleuraexsudat	4	0,7
Liquor	7	1,2
Urin	2	0,4
Summe	100	

Tabelle 4: Häufigkeit des kulturellen Erregernachweises

Der kulturelle Erregernachweis aus allen Medien (exstirpierten Lymphknoten, Magensaft, Bronchialabsaugung, Pleuraexsudat, Liquor cerebrospinalis, Urin) war in 17,6% (100 Fällen) möglich.

Der Keimnachweis gelang in einem deutlich höheren Prozentsatz in höheren Altersgruppen. In den Altersgruppen der unter Einjährigen, Ein- bis Fünfjährigen und Fünf- bis Zehnjährigen war der Erregernachweis in etwa 15% erfolgreich. In der Altersgruppe der Zehn- bis Fünfzehnjährigen war der Keimnachweis in 22,7% möglich. Dieses Ergebnis lag deutlich über den Werten für die anderen Altersklassen (Tabelle 5).

Alter	Anzahl Patienten gesamt	Häufigk. pos. Erregernachw.	%
unter 1	21	3	14,3
1 - 5	205	33	16,1
5 - 10	189	29	15,3
10 - 15	150	34	22,7
über 15	2	1	
Summe	567	100	

Tabelle 5: Altersstruktur der Patienten mit einer offenen Tuberkulose (mikroskopischer und kultureller Keimnachweis)

Die Typenbestimmung der Erreger erbrachte in 99 Fällen Mykobakterium humanum und in einem Fall im Jahre 1970 bei einem türkischen Kind Mykobakterium bovis.

Atypische Mykobakterien konnten in keinem Fall nachgewiesen werden, wurden aber bei einigen Patienten aufgrund des klinischen Verlaufes angenommen.

4.3 Resistenzbestimmung

Bei den 567 Patienten der Jahrgänge 1969-1979 gelang in 17,6% (100 Fällen) der Erregernachweis. Dabei wurde in 20% (20 Fällen) der Nachweis von Primärresistenzen gegen ein oder mehrere Chemotherapeutika erbracht.

In einem Fall gelang kein Keimnachweis, aber aufgrund des Verlaufes mußte von einer primären Resistenz gegen mindestens zwei Chemotherapeutika ausgegangen werden.

Voll sensible Erreger ließen sich in 80% (80 Fällen) nachweisen.

Einfachresistenzen kamen in 9% (9 Fällen) vor. Davon entfielen:

auf Isoniazid	5%	(5 Fälle)
auf Streptomycin	4%	(4 Fälle)

Gegen zwei Medikamente resistent waren	6%	(6 Fälle)

davon gegen die Kombination:

Isoniazid und Ethionamid	4%	(4 Fälle)
Isoniazid und Prothionamid	1%	(1 Fall)
Rifampicin und Ethambutol	1%	(1 Fall).

Die Resistenz gegen Isoniazid und Ethionamid wurde dreimal bei drei Geschwistern nachgewiesen.

Gegen drei Medikamente resistent waren	4%	(4 Fälle)

Davon entfielen auf die Dreier-Kombination:

Isoniazid + Ethambutol + Streptomycin	2%	(2 Fälle)
Isoniazid + Streptomycin + Prothionamid	1%	(1 Fall)
Isoniazid + Streptomycin + Thiocarlid ebenfalls	1%	(1 Fall).

Gegen vier Medikamente:

Isoniazid + Prothinamid + Pyrazinamid + Streptomycin war	1%	(1 Fall)

resistent, wobei die Werte für Streptomycin im Grenzbereich lagen (Tabelle 6 und Abbildung 4).

Medikamentenkombination	Fälle	%
INH	5	5
SM	4	4
INH + ETH	4	4
INH + PTH	1	1
RMP + EMB	1	1
INH + EMB + SM	2	2
INH + SM + PTH	1	1
INH + SM + TCH	1	1
INH + PTH + PZA + SM (Grenzber.)	1	1
Summe	20	

Tabelle 6: Primärresistenzen

Die Resistenzrate für die einzelnen Medikamente errechnete sich wie folgt:

Isoniazid (INH)	15%	(15 Fälle)
Streptomycin (SM)	9%	(9 Fälle)
Ethionamid (ETH)	4%	(4 Fälle)
Ethambutol (EMB)	3%	(3 Fälle)
Prothionamid (PTH)	3%	(3 Fälle)
Rifampicin (RMP)	1%	(1 Fall)
Pyrazinamid (PZA)	1%	(1 Fall)
Thiocarlid (TCH)	1%	(1 Fall)

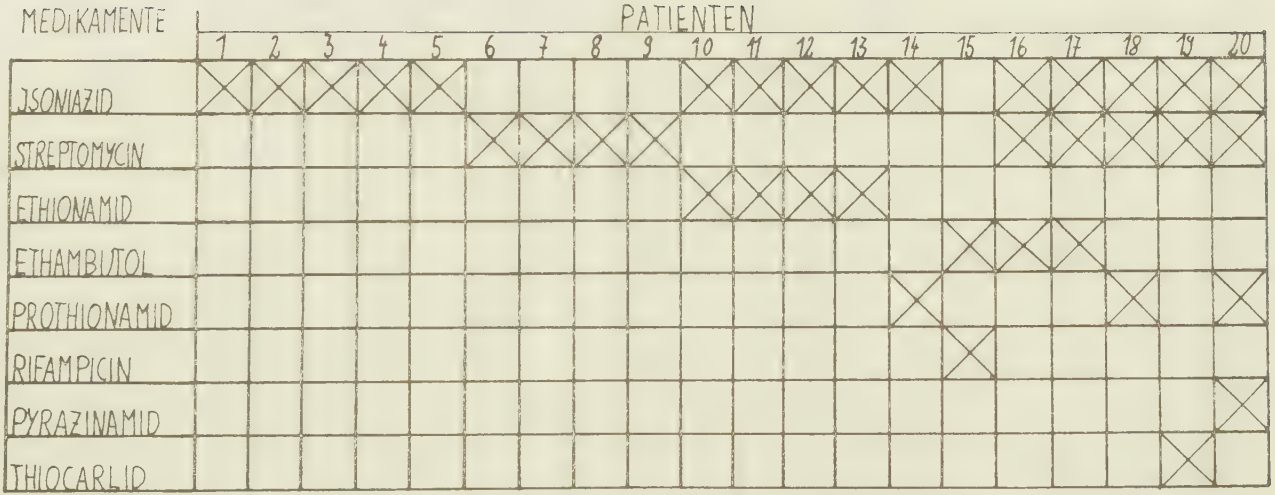

Abbildung 4: Medikamentenkombinationen der nachgewiesenen Primärresistenzen

4.3.1 Infektionsquellen und deren Resistenzlage

Von den 567 behandelten Kindern konnte in 39,9% (226 Fällen) die Infektionsquelle ermittelt werden. Bei den deutschen Patienten ließ sich die Infektionsquelle in 58% (127 Fällen), bei ausländischen Patienten nur in 28,4% (99 Fällen) ermitteln. Dabei sind als hauptsächliche Infektionsquelle mit 36,2% (205 Fällen) Eltern und Verwandte anzusehen, wohingegen sonstige Erwachsene (Nachbarn oder Freunde der Eltern) mit 2,5% (14 Fällen) eine relativ geringe Rolle bei der Übertragung der Tuberkulose im Kindesalter spielen. In 1,2% (7 Fällen) war ein anderes Kind (Geschwister, verwandtes oder befreundetes Kind) als Infektionsquelle nachzuweisen.

Von den 226 bekannten Infektionsquellen waren 57,1% (129 Fälle) an einer nachgewiesenen, offenen Tuberkulose erkrankt. Davon konnte in 50,4% (65 Fällen) ein Antibiogramm ermittelt werden.

Die Nachforschungen über die Resistenzlage der Infektionsquellen in der jeweiligen behandelnden Klinik ergaben in 73,8% (48 Fällen) ein gegenüber allen getesteten Chemotherapeutika sensibles Antibiogramm. In 15,4% (10 Fällen) lag eine Einfachresistenz, in 3,1% (2 Fällen) eine Zweifachresistenz und in 7,7% (5 Fällen) eine Resistenz gegen drei Medikamente vor.

Die Ergebnisse der Antibiogramme der Infektionsquellen sind aus Tabelle 7 ersichtlich.

resistent gegen	Fälle	%
INH + ETH + CS	2	3,1
INH + SM + ETH	1	1,5
INH + EMB + SM	2	3,1
INH + ETH	2	3,1
INH	1	1,5
SM	6	9,2
PZA	3	4,6
sensibel	48	73,8
Summe	65	100

Tabelle 7: Resistenzlage der nachgewiesenen, offenen Infektionsquellen anhand der auffindbaren Antibiogramme

Aufgeschlüsselt auf die einzelnen Medikamente ergaben sich für die Infektionsquellen folgende Resistenzquoten:

Streptomycin	(SM)	13,8%	(9 Fälle)
Isoniazid	(INH)	12,3%	(8 Fälle)
Ethionamid	(ETH)	7,7%	(5 Fälle)
Pyrazinamid	(PZA)	4,6%	(3 Fälle)
Ethambutol	(EMB)	3,1%	(2 Fälle)
Cycloserin	(CS)	3,1%	(2 Fälle)

4.3.2 Vergleich der Resistenzlage der Patienten mit den zugehörigen Infektionsquellen

Bei der Untersuchung der Resistenzlage der Kinder in Beziehung zu ihren zugehörigen Infektionsquellen ließ sich in 19,4% (25 Fälle) ein Erregernachweis mit Resistenzbestimmung durchführen und damit ein direkter Vergelich der Resistenzbestimmungen.

Von diesen 25 Kindern, bei denen eine direkte Gegenüberstellung möglich war, lag in 92% (23 Fällen) eine volle Sensibilität gegenüber allen getesteten Chemotherpeutika vor. In einem Fall lag eine Monoresistenz gegen INH und in einem Fall eine Dreifachresistenz gegen INH, SM und PTH vor.

Im Fall der Monoresistenz waren Mutter (Infektionsquelle) und Tochter resistent gegen INH, bei der Dreifachresistenz war die Mutter (Infektionsquelle) resistent gegen INH, SM und ETH und die von ihr infizierte Tochter resistent gegen INH, SM und PTH im Grenzbereich (Tabelle 8).

Resistenzlage	Patient		Infektionsquelle	
	Fälle	%	Fälle	%
sensibel	23	92	48	73,8
resistent	2	8	2	26,2
davon 1 Fall gegen	INH		INH	
1 Fall gegen	INH+SM+PTH		INH+SM+ETH	

Tabelle 8: Direkte Gegenüberstellung der Ergebnisse der Resistenzbestimmung von Patienten und Infektionsquelle

In 80,6% (104 Fällen) gelang bei den Kindern der zugehörigen Infektionsquellen kein Erregernachweis.

Häufigkeit der Ein- und Mehrfachresistenzen der in Heckeshorn behandelten Kinder und der Infektionsquellen in Tabelle 9.

	Kinder Heckeshorn		Infektionsquelle	
Resistenzlage	Fälle	%	Fälle	%
sensibel	80	80	48	73,8
Einfachresistenz	9	9	10	15,4
Zweifachresistenz	6	6	2	3,1
Dreifachresistenz	4	4	5	7,7
Vierfachresistenz	1	1	-	-
Summe	100	100	65	100

Tabelle 9: Häufigkeit der Ein- und Mehrfachresistenzen der Kinder und der Infektionsquellen

4.4 Therapieregime

In den elf Jahren, die dieser Untersuchung zugrundelagen, ließen sich die Veränderungen bei der Wahl der Chemotherapeutika am deutlichsten bei den Dreifachkombinationen verfolgen. Bei den Kindern mit einer unkomplizierten Tuberkulose wurde in der Regel eine Kombinationsbehandlung mit 3 Chemotherapeutika eingeleitet. Die durchschnittliche Dauer der Intensivbehandlungsphase für die am häufigsten in Heckeshorn verwendeten Therapieregime ist in Tabelle 10 zusammengestellt.

INH + RMP + EMB + SM	2,4 Monate
INH + RMP + EMB	4,9 Monate
INH + RMP + SM	3,4 Monate
INH + EMB + SM	3,4 Monate
INH + RMP + PAS	3,0 Monate
INH + RMP + PTH	2,5 Monate

Tabelle 10: Durchschnittliche Anwendungsdauer der häufigsten in Heckeshorn verwendeten Therapieregime

Die gleichzeitige Gabe von vier oder fünf Medikamenten erfolgte nur bei schweren, komplizierten Verläufen mit Nachweis von resistenten Erregern oder bei Meningitiden.

Die Kombination INH + EMB + SM war in den Jahren 1969 und 1970 noch das am meisten verwendete Therapieregime. Es kam 1969 33 mal und 1970 noch 13 mal zur Anwendung. Die ab 1970 am häufigsten eingesetzte Dreifachkombination INH + RMP + EMB wurde in den folgenden Jahren zum bevorzugten Therapieregime, zusammen mit der 1971 eingeführten und 21 mal veabreichten Dreifachkombination INH + RMP + SM.

Als zweithäufigste Kombinationstherapie setzte man 1970 INH + PTH + SM 11 mal ein, 1969 nur 4 mal. In den Jahren 1978 und 1979 wurde wieder vermehrt PAS in Kombination mit INH und RMP bei Kleinkindern eingesetzt, weil bei Kindern bis zu einem Alter von 3-4 Jahren auftretende Farb-Sehstörungen des Ethambutol nicht zu erfassen sind.

Die Häufigkeit der wichtigsten Therapieregime und deren durchschnittliche Anwendungsdauer ist aus Tabelle 11 ersichtlich.

Therapieregime	Häufigkeit	Anwendungsdauer
INH + RMP + EMB + SM	46	2,4
INH + RMP + EMB	328	4,9
INH + RMP + SM	144	3,4
INH + EMB + SM	58	3,4
INH + RMP + PAS	23	3,0
INH + RMP + PTH	12	2,5
INH + RMP	223	2,6
INH + EMB	96	1,7
INH	154	1,2

Tabelle 11: Häufigkeit der wichtigsten Therapieregime und deren durchschnittliche Anwendungsdauer (in Monaten)

Nach 1971 haben sich keine einschneidenden Veränderungen bei der Kombination der Chemotherapeutika zur Behandlung der Tuberkulose im Kindesalter ergeben. Das am häufigsten eingesetzte Regime war mit 328 Verordnungen INH + RMP + EMB.

4.4.1 Häufigkeit der Nebenwirkungen während der stationären Chemotherapie

Während des Aufenthalts in der Klinik wurden bei den Patienten folgende Arzneimittelnebenwirkungen festgestellt (Tabelle 12):

Nebenwirkungen	INH %	RMP %	EMB %	SM %	PTH %	PAS %
Magen und Darm					7,1	4,5
Leber	0,17	1,8				1,1
Nervensystem peripher	0,17		1,0	1,6		
Kropfentwicklung						4,5
Allergisches Exanthem				0,4		

Tabelle 12: Nebenwirkungen der einzelnen Chemotherapeutika (bezogen auf Anzahl der Patienten und Häufigkeit der Medikamentengabe)

Isoniazid:

In der vorliegenden Untersuchung kam es nur in einem Fall zu lebertoxischen Erscheinungen. Eine seltene Nebenwirkung im Kindesalter ist die Isoniazid-Polyneuritis. Sie wurde ebenfalls in einem Fall (0,17%) festgestellt. Weitere Nebenwirkungen wie Senkung der Krampfschwelle und Erhöhung der Anfallsfrequenz cerebraler Anfallsleiden wurden nicht beobachtet.

Rifampicin:

In 9 Fällen (1,8%) stellte man eine erhebliche Erhöhung der Transaminasen fest, die die Absetzung des Medikamentes erforderlich machte. Andere Rifampicin-Reaktionen wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Gelenkschmerzen, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Nierenversagen und Immundepression konnten nicht festgestellt werden.

Ethambutol:

Rot-grün Farbsehstörungen wurden in 4 Fällen (1%) nahgewiesen. Sie waren alle nach Absetzen des Medikaments reversibel. Früher abgelaufene Optikusneuritiden, andere Sehstörungen und Niereninsuffizienz stellten Kontraindikationen der Ethambutol-Applikation dar.

Streptomycin:

Toxische Auswirkungen auf den 8. Gehirnnerven in Form von Hörstörungen fanden sich in 4 Fällen, in einem Fall ein allergisches Exanthem. Insgesamt traten nach Streptomycin in 2% Nebenwirkungen auf.

Para-Amino-Salicylsäure:

Gastro-intestinale Nebenwirkungen wurden in 4 Fällen (4,5%) festgestellt, weiter 4 PAS-Strumen (4,5%) und eine Hepatopathie (1,1%). Zusammengefaßt traten nach PAS in 10,1% Nebenwirkungen auf.

Prothionamid:

Es kam bei 5 Fällen (7%) zu gastrointestinalen Unverträglichkeiten.

Pyrazinamid:

In dieser Untersuchung wurde Pyrazinamid nur bei einem Fall mit Mehrfachresistenz eingesetzt. Dabei kam es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, Haarausfall und Eosinophilie.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen für die einzelnen Medikamente ist in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Medikament	%
Para-Amino-Salicylsäure	10,1
Prothionamid	7,1
Streptomycin	2,0
Rifampicin	1,8
Ethambutol	1,0
Isoniazid	0,4

Tabelle 13: Nebenwirkungen in % (bezogen auf die Häufigkeit der Medikamentengabe)

4.4.2 Durchschnittliche Dauer der Chemotherapie

Die Therapiedauer war im Jahre 1969 mit 25,1 Monaten deutlich länger als im Jahre 1978 mit durchschnittlich 17,5 Monaten. Es ließ sich somit ein abnehmender Trend bei der Dauer der Chemotherapie feststellen (Tabelle 14).

Jahrgang	Anzahl der Patienten	Monate
1969	46	25,1
1970	38	23,8
1971	44	23,6
1972	48	26,4
1973	47	25,0
1974	51	19,6
1975	62	23,0
1976	41	21,5
1977	55	22,6
1978	64	17,5

Tabelle 14: Durchschnittliche Dauer der gesamten Chemotherapie pro Jahrgang (in Monaten)

4.4.3 Durchführung der Chemotherapie

Nach Abschluß der stationären Behandlung waren bei Lungenfachärzten 70% der Patienten (255 von 364 eruierten Fällen) und bei Kinderärzten 13,7% (50 Fälle) in weiterer Behandlung. Praktische Ärzte hatten in 2,5% (9 Fällen) und Ärzte anderer Fachrichtungen in 2,2% (8 Fällen) die Nachbehandlung überwacht. Die Tuberkulosefürsorgestellen hatten nur in 0,8% (3 Fällen) die Nachbetreuung.

Bei 10,7% der Patienten (39 Fälle), waren keine verwertbaren Angaben aus den Krankengeschichten zu entnehmen, wer die weitere Chemotherapie durchführte. Sie wurde zeitweise von Ärzten verschiedener Fachrichtungen durchgeführt, weil die Eltern in einen neuen Bezirk verzogen waren, oder es führten unbekannte Gründe zum Arztwechsel.

Der Anteil von 10,7% (39 Fälle) bei dem keine Aussage über die Kontrolle der ambulanten Chemotherapie möglich war, ging fast ausschließlich zu Lasten der ausländischen Patienten. Wegen unklarer Wohnverhältnisse und mehrfacher Arztwechsel konnte keine eindeutige Zuordnung erfolgen.

Insgesamt wurde bei fast 90% der Patienten - 88,5% (322 Fälle) - die ambulante Nachbehandlung von einem niedergelassenen Arzt überwacht.

Anzahl	Anzahl Patienten	%
Lungenfacharzt	255	70,1
Kinderarzt	50	13,7
Praktischer Arzt	9	2,5
Tuberkulosefürsorge	3	0,8
sonstiger Arzt	8	2,2
keine Angaben	39	10,7
Summe	364	100,0

Tabelle 15: Durchführung der ambulanten Chemotherapie

4.4.4 Regelmäßigkeit der ambulanten Chemotherapie

Objektivierbare Angaben zur Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme, z.B. anhand von Serumkonzentrationsbestimmungen, waren bei dieser retrospektiv angelegten Studie nicht zu erhalten. Nach den Angaben der ambulant behandelnden, niedergelassenen Ärzte erhielten 60,7% der Patienten (221 Fälle) eine regelmäßige Chemotherapie.

Eine unregelmäßige Durchführung der Chemotherapie war in 15,7% (57 Fällen) zu beobachten.

In 1,6% (6 Fällen) konnte eine ambulante Therapie nicht durchgeführt werden. Bei einem Patienten traten 3 Wochen nach der Entlassung aus der Klinik so schwerwiegende Nebenwirkungen auf, daß die Therapie abgebrochen und später nicht wieder aufgenommen wurde. In den übrigen 5 Fällen entzogen sich die Patienten einer korrekten Behandlung durch mehrfachen Wohnungswechsel oder durch Uneinsichtigkeit, so daß die Betreuung zum Teil von den Ärzten abgelehnt wurde.

Bei 80 Patienten (22,0%) konnten keine gesicherten Aussagen über die Regelmäßigkeit der ambulanten Chemotherapie gemacht werden (Tabelle 16).

	Patienten	%
regelmäßig	221	60,7
unregelmäßig	57	15,7
keine Chemotherapie	6	1,6
keine Angaben	80	22,0

Tabelle 16: Regelmäßigkeit der ambulanten Chemotherapie

4.5 Anzahl der Nachuntersuchungen durch die Tuberkulosefürsorge pro Jahr und durchschnittliche Überwachungsdauer der Patienten

Die Patienten wurden durchschnittlich 1,7 mal pro Jahr zur Nachuntersuchung einbestellt.

Die durchschnittliche Anzahl der Nachuntersuchungen blieb in allen Jahren relativ konstant. 1969 lag die Häufigkeit mit 1,5 Nachuntersuchungen unter der Frequenz der anderen Jahre.

Der Überwachungszeitraum für die hier erfaßten Patienten erstreckte sich von minimal 1,5 bis maximal 11 Jahre. Bei Abschluß der Untersuchungen betrug die durchschnittliche Überwachungszeit durch die Tuberkulosefürsorge 4,0 Jahre.

Jahr	Anzahl der Nachuntersuchungen
1969	1,5
1970	1,8
1971	1,7
1972	1,7
1973	1,7
1974	1,7
1975	1,8
1976	1,9
1977	1,7
1978	1,9

Tabelle 17: Durchschnittliche Anzahl der Nachuntersuchungen pro Jahr

4.5.1 Befunde anhand der Akten der Tuberkulosefürsorgen (3.3 Befunde der Nachuntersuchungen, S. 21)

Bei Abschluß dieser Untersuchung waren 37,6% der Patienten (137 Fälle) als geheilt anzusehen. Bei 56,1% der Patienten (204 Fällen) ergaben die Röntgenkontrollen, im Vergleich zu Voraufnahmen, rückläufige Befunde der tuberkulösen Veränderungen. Diese Patienten wurden daraufhin bei "regredient" mitgezählt.

Bei 3,0% (11 Fällen) war der Befund stationär. Progredient, nicht infektiös erwiesen sich 0,8% (3 Fälle). Bei diesen Patienten erfolgte eine erneute Krankenhauseinweisung. Sie werden bei Punkt 4.5.2 Rezidive, eingehend besprochen.

Keine Angaben über den weiteren Verlauf waren bei 2,4% (9 Fällen) zu erhalten. Dabei handelte es sich in allen Fällen um ausländische Kinder mit unvollständigen, nicht auswertbaren Unterlagen.

	Patienten	%
geheilt	137	37,6
regredient	204	56,1
stationär	11	3,0
progredient, nicht infektiös	3	0,8
keine Angaben	9	2,5

Tabelle 18: Ergebnisse der Nachuntersuchungen der Jahre 1969 bis 1978

4.5.2 Rezidive

Von den 364 Patienten der Jahre 1969 bis 1978 entwickelten zwei deutsche Kinder und ein ausländisches Kind ein Rezidiv; das entspricht einer Rezidivrate von 0,8%. Diese Kinder wurden zur Behandlung des Rezidivs wieder auf die Kinderabteilung des Krankenhauses Zehlendorf, örtlicher Bereich Heckeshorn eingewiesen. Bei allen Patienten war der Entlassungsbefund nach dem ersten Krankenhausaufenthalt regredient und die Chemotherapie abgeschlossen. Die Progredienz des Befundes wurde anhand von Röntgenaufnahmen anläßlich einer Nachuntersuchung festgestellt.

Die Rezidivfälle und deren Behandlung:

1. Irene K., bei Erstaufnahme 6 Jahre alt, nicht BCG-geimpft, Tuberkulinprobe bei 0,1 Tuberkulin Einheiten Gereinigten Tuberkulins (TEGT) positiv, Infektionsquelle unbekannt.

   Aufnahmediagnose: Rechtsseitige Hiluslymphknotentuberkulose. Exacerbierte rechtsseitige Halslymphknotentuberkulose.

   Nach fünf-monatiger dreifach Chemotherapie mit INH 175 mg/die, PAS 6,6 g/die und SM 0,6 g/die wurde wegen unbefriedigender röntgenologischer Befundrückbildung in einem chirurgischen Eingriff ein rechtssei-

tiges Halslymphknotenpaket sowie eine mit Eiter gefüllte Zyste entfernt. Im weiteren Verlauf bildete sich ein hühnereigroßes supraklavikuläres Lymphon, das erneut chirurgisch entfernt werden mußte. Im Operationspräparat gelang der mirkoskopische Erregernachweis (Gaffky 2), kulturell jedoch nicht. Die Gesamtmengen für die verabreichten Medikamente betrugen für INH 38,775 g, PAS 1515,9 g und für SM 68,4 g. Nach der zweiten Operation erfolgte die medikamentelle Behandlung für vier Monate mit ETH 750 mg/die, EMB 800 mg/die und SM 800 mg/die. Die Patientin wurde nach 376 Tagen stationärer Behandlung mit der Empfehlung entlassen, die Chemotherapie drei Monate mit ETH und EMB und anschließend ein Jahr mit ETH allein fortzusetzen. Der ambulant weiterbehandelnde Lungenfacharzt schloß die Therapie nach drei Monaten ab. Es fanden sich keine Hinweise auf eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme. Gesamttherapiedauer 15,5 Monate.

Die Wiedereinweisung erfolgte nach zwei Jahren und vier Monaten durch den früher behandelnden Lungenfacharzt, der wegen heftiger nächtlicher Hustenattacken aufgesucht worden war. Die daraufhin angefertigte Röntgenaufnahme zeigte an der Basis eines bestehenden Lobus venae azygos eine Verdichtung, die zunächst als unspezifische Pneumonie im Rahmen einer Pertussis betrachtet wurde. Da nach entsprechender antibiotischer Therapie röntgenologisch keine Befundregression eintrat, mußte eine reaktivierte Tuberkulose angenommen werden. Röntgenkontrollen nach 8-wöchiger dreifach Chemotherapie mit RMP 600 mg/die, EMB 800 mg/die und SM 0,9 g/die, zeigten eine deutliche Befundverkleinerung. Die Diagnose wurde anhand des Verlaufes als gesichert angesehen. Die Gesamtdosen während des 133-tägigen 2. Krankenhausaufenthaltes betrugen für INH 9,3 g, EMB 67,7 g, RMP 48,0 g und für SM 65,7 g. Bei Entlassung bestand die Medikation aus INH 250 mg/die, EMB 800 mg/die und RMP 450 mg/die für weitere 6 Monate, im Anschluß daran 6 Monate Zweifachtherapie INH + RMP und anschließend 6 Monate INH Monotherapie.

Die Patientin war in ständiger Kontrolle bei der Tuberkulosefürsorgestelle, die letzte Nachuntersuchung erfolgte am 15.5.79, Hinweise auf eine erneute Reaktivierung fanden sich nicht.

2. Güldane, S., ein bei Aufnahme 9-jähriges türkisches Mädchen, nicht BCG-geimpft, tuberkulin positiv bei 10 Einheiten TEGT, Infektionsquelle unbekannt, kein Erregernachweis, 351 Tage stationär behandelt.

Aufnahmediagnose: Hiluslymphknotentuberkulose beiderseits mit Dystelektase im rechten II. Oberlappensegment.

Nach 6-monatiger Dreifachchemotherapie mit INH 175 mg/die, RMP 250 mg/die und EMB 750 mg/die wurde die Behandlung anschließend über 5 Monate mit der Zweifachkombination INH und RMP fortgeführt. Abschließend sollte eine ambulante Monotherapie mit INH 200 mg/die durchgeführt werden. Die ambulante Medikamenteneinnahme unter der Kontrolle eines Lungenfacharztes erfolgte sehr unzuverlässig, und wurde von der Patientin drei Monate vor dem empfohlenen Termin abgebrochen. Gesamttherapiedauer 20,7 Monate. Die Wiedereinweisung geschah durch die Tuberkulosefürsorge wegen produktiven Hustens und häufiger fieberhafter Infekte. Die Röntgenbilder bei Aufnahme zeigten eine, im Vergleich zu Voraufnahmen progrediente Verplumpung des rechten Hilusgebietes. Die bronchologische Abklärung ergab eine erhebliche Bronchiektasie im rechten Oberlappen. Nach erneuter viermonatiger stationärer Behandlung mit INH 200 mg/die, PTH 500 mg/die und SM 600 mg/die wurde die Patientin mit der Empfehlung entlassen, noch eine sechs-monatige INH Monotherapie anzuschließen. Die Patientin war noch bei der Tuberkulosefürsorge in Überwachung, diesmal lagen keine Anzeichen für eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme vor.

3. Katja K., bei Erstaufnahme 9 Jahre alt, post partum BCG-geimpft, Tuberkulinprobe bei 1,0 TEGT positiv, Infektionsquelle unbekannt.

Aufnahmediagnose: Hiluslymphknotentuberkulose mit Infiltratschatten im rechten Obergeschoß.

Unter der Dreifachtherapie mit INH 275 mg/die, RMP 450 mg/die und EMB 1,4 g/die bildete sich der Befund rasch zurück. Die Entlassung erfolgte nach drei Monaten stationärer Behandlug. Gewissenhafte Durchführung der ambulanten Chemotherapie unter Kontrolle eines Kinderarztes.

Abschluß der Behandlung nach sechsmonatiger Zweifachtherapie mit INH und RMP und zwölfmonatiger INH-Monotherapie.

Die Wiedereinweisung erfolgte nach elf Monaten, als anläßlich einer Röntgenkontrolle eine Größenzunahme des Infiltratschattens nachgewiesen wurde. Aufgrund des Verlaufes mußte mit der Möglichkeit einer zweifachen Primärresistenz des Erregers gerechnet werden. Unter der Behandlung mit PTH 900 mg/die, PAS 12 g/die und SM 0,75 g/die mußte SM nach einem Monat wegen einer beginnenden Cochlearisstörung mit PZA 1,25 g/die ersetzt werden. Wegen zunehmender Übelkeit, Haarausfall und Eosinophilie konnte die Therapie nur unter zusätzlicher Gabe von Kortikoiden fortgesetzt werden.

Laut Empfehlung der Kinderabteilung sollte die Therapie für weitere vier Monate mit PTH, PAS und PZA fortgeführt werden, anschließend eine sechs-monatige Zweifachtherapie mit PAS und PTH und abschließend eine zwölfmonatige Monotherapie mit PTH.

Die Chemotherapie war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch nicht abgeschlossen, der Röntgenbefund regredient.

Zusammenfassend können über die Rezidive folgende Aussagen gemacht werden: Alle Wiedererkrankungen traten bei Mädchen auf, im Alter von 10, 12 und 11 Jahren bei Entdeckung des Rezidivs. Alle Patientinnen erhielten eine intensive Dreifachchemotherapie, die Behandlungsdauer betrug 15,5, 20,7 und 24 Monate. In einem Fall war eine, zumindest zeitweise, unregelmäßige Medikamenteneinnahme anzunehmen.

Die Rezidive traten nach 2 Jahren 4 Monaten, 10 Monaten und 11 Monaten nach Abschluß der Chemotherapie auf. In zwei Fällen war eine Nachbeobachtungszeit von 9 und 6 Jahren nach der zweiten Krankenhausentlassung möglich. Es fanden sich keine Anzeichen für eine erneute Reaktivierung. Beim dritten Fall waren erst 10 Monate seit der zweiten Krankenhausbehandlung vergangen und die ambulante Chemotherapie noch nicht abgeschlossen.

5 Diskussion der Ergebnisse

Diagnosen und deren Häufigkeit (4.1)

Der Einteilung des Aufnahmebefundes wurde der von der World Health Organisation (WHO) 1979 empfohlene Diagnoseschlüssel nach dem "Handbuch der internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen" (ICD) (16) zugrunde gelegt. Der Vorteil dieses Diagnoseschlüssels gegenüber dem von den Tuberkulosefürsorgestellen verwendeten Schlüssel lag in einer ausführlicheren Differenzierung der Diagnosen. Von Nachteil war, daß bei der Beurteilung des weiteren Verlaufes der Tuberkuloseerkrankung kein direkter Vergleich von Aufnahmebefund und dem Befund zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung möglich war. Der Verlauf der Erkrankung ließ sich jedoch ohne Schwierigkeiten anhand der Eintragungen in den Akten der Tuberkulosefürsorgen beurteilen.

In dieser 11 Jahre erfassenden Untersuchung waren 11 tuberkulöse Meningitiden und 7 Miliartuberkulosen diagnostiziert worden. Eine Zunahme der Meningitiden nach Aussetzen der BCG-Impfung Juni 1975 war nicht zu beobachten. Nach 1975 wurden nur zwei tuberkulöse Meningitiden auf der Kinderabteilung behandelt (1976 und 1979).

Erregernachweis-Häufigkeit und Typisierung (4.2)

Der Erregernachweis gelingt im Kindesalter in weitaus geringerem Umfang als im Erwachsenenalter. Hierbei ist von Bedeutung, daß im Kindesalter "Minimaltuberkulosen" mit nur gering ausgeprägten pathologischen Befunden häufiger sind und Untersuchungsmaterial zum Erregernachweis (Sputum, Bronchialabsaugung) oft nur in kleineren Mengen vorliegt.

Es handelt sich zumeist um Primärtuberkulosen in lymphatischen Geweben des Thorax, die lediglich nach Einbruch in das Bronchialsystem mit einem Erregernachweis einhergehen. Um im Sputumausstrichpräparat Mykobakterien zu erkennen, müssen rund 5.000 Keime pro Milliliter Sekret vorliegen (67). In einem Lungenherd von 2 cm Durchmesser finden sich 100 bis 1.000,

lediglich in der Kultur nachweisbare Mykobakterien, in einer Kaverne mit Nekrotisierung geht die Zahl in die Milliarden (17). In einem Hustenstoß werden etwa 3.500 Keime abgehustet, beim Niesen bis zu einer Million (67). Diese Zahlen zeigen, daß die hauptsächliche Infektionsgefahr von Kranken ausgeht, bei denen der Bakteriennachweis im Sputumausstrichpräparat gelingt.

Mit 17,6% liegt die Häufigkeit des gelungenen Erregernachweises in derselben Größenordnung wie sie in anderen Arbeiten angegeben wird. Tietze (84) berichtet von 16,8% und C. Simon und H. Krüger (76) geben in ihrer Untersuchung 11,4% an.

Fox (28) ermittelte in einer Arbeit aus dem Jahre 1977 über unerkannte tuberkulöse Infektionen bei 350 neuseeländischen Kindern einen positiven Erregernachweis aus dem Magensaft in 8,5% der BCG-geimpften und 10,9% der nicht BCG-geimpften Fälle.

Bei den 567 Kindern der hier vorliegenden Untersuchung gelang der kulturelle Nachweis von Tuberkulose-Bakterien im Magensaft in 7,9% (45 Fälle). In der Untersuchung zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit des erfolgreichen Bakteriennachweises vom Lebensalter. In der Gruppe der unter Ein- bis Fünfjährigen und Fünf- bis Zehnjährigen gelang der Erregernachweis in etwa 15%, in der Gruppe der Zehn- bis Fünfzehnjährigen jedoch in 22,7%.

Für das Erwachsenenalter werden die Zahlen für den erfolgreichen Bakteriennachweis zwischen 50% und 70% angegeben (51, 33). Groth-Petersen (33) berichtete 1974 über tuberkulosekranke BCG-geimpfte Personen im Alter von 15-34 Jahren mit gelungenem Bakteriennachweis in 70%.

Eine Typenbestimmung des Erregers wurde in allen Fällen vorgenommen. Aufgrund des klinischen Verlaufes vermutete man in einigen Fällen atypische Erreger, ließen sich aber in keinem Fall nachweisen.

Resistenzbestimmungen (4.3)

Von außerordentlicher Bedeutung für die Chemotherapie der Tuberkulose sind Art und Medikamentensensibilität der Erreger (40). Bei Vorliegen der

Erreger Mycobakterium tuberculosis, bovis oder africanum handelt es sich in der Regel um Populationen, die gegenüber den heute führenden Medikamenten sensibel sind. Bei Mycobakterium bovis liegt immer eine Resistenz gegen Pyrazinamid vor. Dies ist eines der Kriterien bei der Differenzierung des Keimes.

Bei Nachweis von atypischen Mycobakterien wie Mycobakterium kansasii oder avium ist besonderer Wert auf eine Sensibilitätstestung zu legen, da bei diesen Erregern eine natürliche primäre Resistenz gegenüber mehreren oder vielen antituberkulös wirkenden Chemotherapeutika vorliegt (13).

In dieser Untersuchung konnte eine primäre Einfach- oder Mehrfachresistenz gegenüber antituberkulösen Medikamenten in 20% der Fälle festgestellt werden. Eine wesentlich höhere primäre Resistenz der ausländischen Patienten ließ sich nicht nachweisen. Die Häufigkeit für ausländische Kinder betrug 11%, für deutsche Kinder 9%. Angaben über die Entwicklung der Resistenzverhältnisse in Berlin lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht vor. Nach Radenbach (56) weisen 19% der zwanzig- bis dreißigjährigen in Heckeshorn aufgenommenen Türken eine primäre Resistenz auf. Bei Vergleich dieser Ergebnisse mit den in der Literatur angegebenen Resistenzraten entsteht der Eindruck, daß für Berlin mit einem größeren Vorkommen an primären Resistenzen gerechnet werden muß.

Die Häufigkeit der primären Resistenz gegen antituberkulöse Chemotherapeutika wird für das Erwachsenenalter mit 4-10% angegeben (40, 64, 72). Neuere Ergebnisse über das Resistenzverhalten von Tuberkulosebakterien enthält eine Studie der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten e.V. (W.A.T.L.) (38). In dieser Studie, die sich über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren erstreckte, wurden bei 1.037 Stämmen von Tuberkulosebakterien, die bei noch nicht mit Chemotherapeutika vorbehandelten Patienten mit Lungentuberkulose isoliert worden waren, Sensibilitätstestungen gegen fünf antituberkulös wirksame Medikamente durchgeführt. Dabei fand sich eine Resistenz gegen ein oder mehrere Medikamente in 6,2% der Stämme.

Einfachresistenz lag in 4,3%, Zweifachresistenz in 1,4% und Dreifachresistenz in 0,5% Der Stämme vor. Bezogen auf die einzelnen Chemotherapeutika wird die Resistenz wie folgt angegeben:

Isoniazid	3,4%
Streptomycin	2,9%
Para-Amino-Salicylsäure	1,9%
Ethambutol	0,2%
Rifampicin	0,1%

Canetti et al. (18) führten in Frankreich in den Jahren 1962-1970 eine der W.A.T.L. Studie vergleichbare Untersuchung durch. Dabei wurde eine primäre Resistenz

gegen	Isoniazid in	4,3%	
	Streptomycin in	7,6%	und
	Para-Amino-Salicylsäure in	1,7%	

der Fälle festgestellt. Der Gesamtanteil resistenter Stämme lag bei 9,8%.

Kessler und Bartmann (41) ermittelten für die Jahre 1959-1965 für das Kindesalter eine primäre Resistenzrate für Isoniazid von 4% bei rückläufiger Tendenz.

Infektionsquellen und deren Resistenzlage (4.3.1)

Die Feststellung der Infektionsquellen wurde bei der vorliegenden Untersuchung durch den hohen Anteil ausländischer Kinder am Krankengut erschwert. Als wesentliche Ursache, warum bei deutschen Kindern die Infektionsquelle in 58% und bei ausländischen Kindern nur in 28,4% ermittelt werden konnte, müssen Verständigungsschwierigkeiten angenommen werden. Hinzu kommt, daß bei Ausländern oft aus Angst vor Ausweisung, Verlust des Arbeitsplatzes nur unvollständige Angaben gemacht werden, um Verwandte und Freunde der Familie zu schützen. Weiter ist zu bedenken, daß viele Kinder den Eltern erst später nach Deutschland folgten und in der Zwischenzeit bei Verwandten mit einer eventuell offenen Tuberkuloseerkrankung untergebracht waren. Kleinschmidt (42) gibt in seiner Untersuchung für das

Kindesalter 40-50% und Lukas (46) 42% unbekannte Infektionsquellen bei Gastarbeiterkindern sowie 23% bei deutschen Kindern an.

Der überwiegende Anteil der Infektionsquellen war im familiären Bereich festgestellt worden (36,2%). In einer Untersuchung von Simon und Krüger (76) konnte in der Hälfte der Fälle eine familiäre Ansteckung angenommen werden. Tietze (84) wies in seiner Untersuchung aus dem Jahre 1968 des Krankengutes der Kinderklinik Erlangen von 1956-1966 in 74% einen Familienangehörigen, in 24% einen Bekannten und in 2% Kuhmilch als Infektionsquelle nach. Der Nachweis der Infektionsquellen gelang in 53%. Es muß jedoch in Betracht gezogen werden, daß bei Umgebungsuntersuchungen Familienangehörige viel sicherer erfaßt werden als mehr oder weniger zufällige Kontaktpersonen. Kuhmilch hat in Deutschland nach Ausrottung der Rindertuberkulose keine Bedeutung mehr als Infektionsquelle. In dieser Untersuchung wurde lediglich im Jahre 1970 bei einem türkischen Kind Mycobakterium bovis als Erreger nachgewiesen. Bei ausländischen Kindern muß weiterhin noch an Kuhmilch als Infektionsquelle gedacht werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterscheiden sich deutlich von den Resultaten der W.A.T.L.-Studie (38) und der Studie von Canetti et al. (18) aus Frankreich. Sowohl für die Patienten der Kinderabteilung als auch für die Infektionsquellen ergaben sich für alle getesteten Chemotherapeutika höhere Resistenzraten als in den zitierten Studien. Für West-Berlin muß daher mit einem häufigeren Vorkommen von resistenten Stämmen gerechnet werden. Bei den Infektionsquellen wurden keine Resistenzen gegen Para-Amino-Salicylsäure und Rifampicin festgestellt, aber Resistenzen gegen Ethionamid, Pyrazinamid und Cycloserin. Diese Chemotherapeutika werden zu den Reservemedikamenten gerechnet und heute nur noch bei nachgewiesener Resistenz gegen die als Basismedikamente bezeichneten Chemotherapeutika Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Streptomycin eingesetzt (26).

Vergleich der Resistenzlage der Patienten mit den zugehörigen Infektionsquellen (4.3.2)

Eine direkte Gegenüberstellung der Ergebnisse der Resistenzbestimmungen der Kinder und der zugehörigen Infektionsquellen war nur in 25 Fällen möglich. 92% der Patienten und Infektionsquellen (23 Fälle) waren

gegenüber allen getesteten Chemotherapeutika sensibel, 8% (2 Fälle) wiesen Resistenzen auf.

Therapieregime

Die routinemäßige antituberkulöse Chemotherapie wird heute in Form der allgemein anerkannten Kombinationsbehandlung durchgeführt. In den letzten Jahren hat zusätzlich zur Kombinationsbehandlung das Prinzip der Bakterizidie eine zunehmende Bedeutung bei der antituberkulösen Chemotherapie erlangt.

Bei der Wahl der Chemotherapeutika zur Behandlung der Tuberkulose haben sich erhebliche Veränderungen ergeben. Im Jahre 1968 erfolgte die Behandlung allgemein noch mit einer aus Isoniazid, Streptomycin und Para-Amino-Salicylsäure bestehenden "Standardtherapie" (29, 30). Sie wurde in den folgenden Jahren durch eine neue "Standardtherapie" abgelöst, in der wiederum das Isoniazid den Mittelpunkt bildete, in der aber Streptomycin und Para-Amino-Salicylsäure durch Rifampicin und Ethambutol ersetzt waren. Mit Einführung dieser neuen Chemotherapeutika gelang es, die Effektivität der Behandlung zu steigern. Dieses Therapieregime zeichnete sich sowohl durch eine eindeutig bessere Verträglichkeit und geringere Toxizität, als auch durch eine schnellere Sputumnegativierung aus (30, 62). In den früheren Jahren stand die Verhinderung und Verzögerung von Resistenzbildungen im Vordergrund der Behandlung. Heutiges Ziel der Chemotherapie ist die Erreichung einer vollständigen Bakterizidie und damit rasche Reduktion der Keimzahl und weitere Senkung der Rezidivrate.

Die Chemotherapie der Tuberkulose im Kindesalter hat sich in den letzten Jahren zunehmend an Ergebnissen orientiert, die anhand von kontrollierten Studien für das Erwachsenenalter gewonnen wurden. Für das Kindesalter liegen bisher nur wenige dem Erwachsenenalter vergleichbare, kontrollierte Studien vor.

Die wichtigsten Chemotherapeutika zur Behandlung der Tuberkulose sind heute Isoniazid, Rifampicin (Key sterilizing drug) und Streptomycin als bakterizid wirkende und Ethambutol als bakteriostatisch wirkendes Medikament (4, 6, 32, 34, 47, 59, 70, 71).

Die Wertigkeit der als Reserve-Medikamente bezeichneten Chemotherapeutika wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt (26, 4, 69, 79).

Die in dieser Studie am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika waren Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Streptomycin. Bei der Behandlung wurde neueren Ergebnissen Rechnung getragen, daß das neue "Standard-Therapieregime" Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol sich durch eindeutig bessere Verträglichkeit und geringere Toxizität sowie eine schnellere Sputumnegativierung auszeichnet (30).

Hauptsächlich in den angloamerikanischen Ländern (3, 11, 61), aber auch in Asien (9), ist die Behandlung der Primärtuberkulose des Kindes mit zwei Chemotherapeutika üblich. Dingley und Sehgal (23) führten in Indien eine kontrollierte Studie mit einer Zweifach-Chemotherapie durch. Dabei war Isoniazid in jedem Therapieregime enthalten und jeweils mit Streptomycin, Thiocarlid, Para-Amino-Salicylsäure oder Ethambutol kombiniert. Die Therapieergebnisse waren durchweg gut. Das Therapieregime Isoniazid plus Ethambutol schnitt dabei am besten ab.

Es stellt sich die Frage, ob die in dieser Studie angewandte intensive Dreifach- oder Mehrfachtherapie eine Überbehandlung darstellt. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß nur bei einem relativ geringen Prozentsatz der Patienten (39,9%) die Infektionsquelle festgestellt werden konnte und in der Mehrzahl der Fälle "blind" behandelt werden mußte. Weiter ist zu bedenken, daß bei dieser Untersuchung eine Primärresistenz bei 20% der Patienten und bei 26,2% der Infektionsquellen nachgewiesen wurde. Dem ist gegenüberzustellen, daß es bei den 364 katamnestisch nachuntersuchten Patienten nur zu 3 Rezidivfällen kam, entsprechend 0,8%. Es ist fraglich, ob ein ebenso gutes Behandlungsresultat mit einer Zweifachtherapie möglich gewesen wäre.

Bei der Berechnung der Therapiedauer zählten nur gleichbleibende, fortlaufende Therapieregime. Nach Absetzen des Streptomycin bei Erreichen der Höchstdosis von 30 - 40 g/m² Körperoberfläche (Wissler, 24) zählte ein neues Therapieregime. Deshalb ist die durchschnittliche Behandlungsdauer der Streptomycin enthaltenden Dreifachkombinationen relativ kurz (3,4 Mo-

nate). Hinzu kommt, daß sich in den Jahren von 1969 bis 1979 die stationäre Behandlungsdauer von durchschnittlich 219,8 Tagen im Jahre 1969 auf 120 Tage im Jahre 1979 erheblich verkürzt hat. In der DDR wurde bereits 1973 von der "Problemkommission für Lungenkrankheiten und Tuberkulose" empfohlen, die stationäre Therapiedauer der Lungentuberkulose bei Kindern und Jugendlichen auf 4 bis 6 Monate zu verkürzen (49).

Häufigkeit der Nebenwirkungen während der stationären Chemotherapie (4.4.1)

Sowohl während der stationären als auch der ambulanten Behandlungsphase sind regelmäßige Untersuchungen erforderlich, um die Nebenwirkungen der Chemotherapie möglichst frühzeitig zu erkennen und irreversible Schäden zu verhindern.

Für Isoniazid werden in der Literatur am häufigsten hepatotoxische Nebenwirkungen angegeben (11, 26, 65). Abhängig vom Alter werden bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Transaminasenanstiege in 6,8 %, 10 % und bis zu 26 % angegeben. 65 % der klinisch manifesten Leberschäden heilen nach Absetzen des Medikamentes aus, es wurden aber auch chronisch verlaufende, zur Zirrhose oder zum Tod führende Formen beschrieben (7). Isoniazid-Polyneuritiden sind im Kindesalter selten, werden jedoch im Erwachsenenalter häufiger beobachtet, besonders bei Dosierungen von mehr als 10 mg/kg Körpergewicht.

Bei dieser Untersuchung konnte für Isoniazid nur in je einem Fall eine Leberschädigung und eine Polyneuropathie beobachtet werden. Im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur wurden nur in 0,4 % Nebenwirkungen festgestellt.

Für Rifampicin werden bei Monotherapie in etwa 0,5 % (7) bis 5 % (11, 60) der Patienten Leberstörungen angegeben. In Kombination mit Isoniazid nimmt die Lebertoxizität um das Fünf- bis Zehnfache zu, vor allem bei Isoniazid-Langsaminaktivierern. Die Kombination Isoniazid, Streptomycin und Para-Amino-Salicylsäure führt vorwiegend zu Parenchymschäden und zu Anstiegen von SGOT und SGPT. Bei der Kombination Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol steht hingegen der cholestatische Effekt mit gamma-GT

Anstieg im Vordergrund (7). In dieser Untersuchung wurden für Rifampicin Nebenwirkungen in 1,8 % der Fälle festgestellt, also weniger als in der Literatur angegeben.

Die wichtigste und nicht immer reversible Nebenwirkung des Ethambutol ist die Opticusneuritis und die Beeinträchtigung des Farbsehens (83, 66). Regelmäßige ophthalmologische Kontrollen sind unbedingt erforderlich. Vor Therapiebeginn sollte eine Nierenfunktionsprüfung durchgeführt werden, da eine intakte Nierenfunktion für die Ausscheidung unerläßlich ist. Mit Einschränkung der Nierenfunktion steigt das Intoxikationsrisiko (83). Für Ethambutol werden Nebenwirkungen in 2,6 % bis 3,6 % angegeben (83, 85). In der vorliegenden Studie wurden Nebenwirkungen bei 1 % der Patienten nachgewiesen.

Die bekannten Nebenwirkungen des Streptomycin auf den Nervus vestibularis und Nervus cochlearis zwingen zu regelmäßigen audiometrischen Kontrollen (15). Bei schweren Tuberkulosen wurde Streptomycin auch im Säuglings- und Kleinkindalter eingesetzt, unter regelmäßigen Audio-EEG-Kontrollen. Bei beginnenden Hör- oder Gleichgewichtsstörungen wurde Streptomycin sofort abgesetzt. Reversible Hörstörungen in leichterer Form fanden sich in 1,6 % der Fälle. Diese Störungen können nur bedingt dem Streptomycin angelastet werden, da Nebenwirkungen dieses Medikamentes in der Regel irreversibel sind.

Brenson et al. (15) geben bei über 40-jährigen die Häufigkeit der Nebenwirkungen für Streptomycin mit 7 % an, bei unter 40-jährigen mit 4 %.

Para-Amino-Salicylsäure (PAS) wurde in den letzten beiden Jahren dieser Untersuchung wieder vermehrt bei Kleinkindern eingesetzt, wenn Ethambutol aus Altersgründen noch nicht angewendet werden konnte. Unter der Therapie mit PAS entwickelten 10,1 % der Patienten Nebenwirkungen, die zum Absetzen des Medikamentes führten.

Die Medikamente Prothionamid und Pyrazinamid werden in der Pädiatrie aufgrund ihrer schlechten Verträglichkeit nur selten eingesetzt. Dem Pyrazinamid ist in letzter Zeit wieder größere Aufmerksamkeit geschenkt worden. Die Kombination mit Rifampicin vernichtet Mycobakterien rascher als alle

anderen Medikamente und wirkt besonders aktiv auf persistierende Erreger ein (26). Auch in Kombination mit Isoniazid erwies es sich als hoch wirksam (1).

Durchschnittliche Dauer der Chemotherapie (4.4.2)

Die Dauer der Chemotherapie hat sich von 1969 bis 1978 von durchschnittlich 25,1 Monaten auf durchschnittlich 17,5 Monate verkürzt. Ursachen für die kürzere Gesamttherapiedauer der Patienten des Jahres 1974 konnten weder in den Krankengeschichten der Kinderabteilung noch in den Unterlagen der Tuberkulosefürsorgestellen gefunden werden. Bei Betrachtung der Tabelle 14 wird eine abnehmende Tendenz der Therapiedauer erkennbar.

Als optimale Gesamtbehandlu für die unvorbehandelte Tuberkulose wurden bisher 18 bis 28 Monate angesehen (11, 63). 1977 sprach die "American Thoracic Society" die Empfehlung aus, daß die Chemotherapie der Tuberkulose im allgemeinen als eine 18 Monate dauernde, Isoniazid enthaltende Kombinationsbehandlung durchzuführen sei (2).

In letzter Zeit wurden jedoch die Grundlagen für eine Abkürzung der Behandlungszeit in einer "Kurzzeit-Chemotherapie" und eine Reduktion der Medikamentendosen durch eine "intermittierende Chemotherapie" gelegt (1, 5, 10, 25, 35), die auch ambulant durchgeführt werden kann (73).

Die Vorteile dieser Therapieformen liegen in einer Senkung der Zahl der Medikamentendosen, der hohen Unkosten, der Dauer der stationären Unterbringung, des Risikos eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs und der Aufwendungen für soziale Hilfe. Die Mitarbeit des Patienten verbessert sich, und die Kontrolle der Medikamenteneinnahme ist bei intermittierender Therapie erleichtert (26).

Durchführung der Chemotherapie (4.4.3)

Es sollte geklärt werden, welche Ärzte die ambulante Chemotherapie durchführten. Das Ergebnis zeigte eindeutig, daß die Chemotherapie fast zu 90% von niedergelassenen Ärzten durchgeführt worden war und daß eine enge Zusammenarbeit mit den Tuberkulosefürsorgestellen bestand.

Regelmäßigkeit der ambulanten Chemotherapie (4.4.4)

Die Beantwortung dieser Frage war letztendlich nicht sicher möglich; doch war bei den Familien der Patienten, die mit dem Kind regelmäßig die Praxis zu den vereinbarten Kontrollen aufsuchten, um die erforderlichen Medikamente abzuholen, eine gewissenhafte Chemotherapie wahrscheinlicher als bei den Familien, die trotz mehrmaliger Aufforderung nicht zur Nachuntersuchung erschienen. Laut Bassermann (8) nehmen nur 50% der ambulant behandelten Patienten die Medikamente einigermaßen regelmäßig ein. Daß in dieser Untersuchung eine regelmäßige Chemotherapie bei 60,7% der Patienten als wahrscheinlich angenommen werden konnte, lag hauptsächlich an der guten Zusammenarbeit von niedergelassenen Ärzten und Tuberkulosefürsorgestellen.

Anzahl der Nachuntersuchungen durch die Tuberkulosefürsorgen und durchschnittliche Überwachungsdauer der Patienten (4.5)

Wie aus Tabelle 17 ersichtlich, erfolgen die Nachuntersuchungen der Tuberkulosefürsorgestellen ohne größere Schwankungen. Die etwas niedrigere Zahl für das Jahr 1969 kann eventuell dadurch erklärt werden, daß die Nachuntersuchungen der Patienten dieses Jahres noch nicht richtig in Gang gekommen waren.

Rezidive (4.5.2)

Eine der wichtigsten Fragestellungen dieser Untersuchung war die Ermittlung der Rezidivhäufigkeit nach erstentdeckter, intensiv behandelter Tuberkulose im Kindesalter. Auch bei optimal behandelten Patienten sind gelegentlich Rückfälle nach mehreren oder vielen Jahren zu beobachten. Die größte Wahrscheinlichkeit der Rezidiventwicklung besteht in den ersten beiden Jahren nach Abschluß der Behandlung (19, 20, 52). Die Rezidivhäufigkeit stellt einen entscheidenden Parameter für die Qualität einer Behandlung oder eines Therapieregimes dar. Für das Erwachsenenalter werden Rezidivraten von 1-3% angegeben (27, 62). Zur Rückfallhäufigkeit im Kindesalter sind in der Literatur weitaus weniger Angaben zu finden.

Cocora und Pop (19) berichteten in ihrer Untersuchung von 4.621, während der Jahre 1951 bis 1965 beobachteten Kindern über eine Rezidivrate von 1,77%. Sie stellten fest, daß Rückfälle häufiger bei Mädchen als bei Jungen auftraten, die meisten bei den Altersstufen von 12-15 Jahren. Die Mehrzahl der Erkrankten hatte nur einen Rückfall, am häufigsten 1-2 Jahre nach der ersten Tuberkuloseerkrankung. Am zahlreichsten waren Rückfälle bei Hiluslymphknotentuberkulosen mit oder ohne Lungenherden, Knochentuberkulosen und Tuberkulosen der peripheren Lymphknoten.

J. Mueller (50) führte eine Untersuchung von 291 Kindern und Jugendlichen (191 Mädchen und 100 Jungen) durch, die in den Jahren von 1953 bis 1963 wegen einer offenen Lungentuberkulose mit einer Dreifach-Chemotherapie behandelt worden waren. Die Medikamentenkombination bestand aus Streptomycin, Isoniazid und Para-Amino-Salicylsäure oder Tebethione. In 92% der Fälle blieb die Tuberkuloseerkrankung inaktiv, während Rückfälle und Progression in 8% beobachtet wurden. Getrennt betrachtet ergab sich eine Rezidivhäufigkeit von 2%.

Bei den drei Rezidivfällen dieser Studie ließ sich zu keinem Zeitpunkt der Nachweis von resistenten Bakterienstämmen erbringen. In einem Fall wurde aufgrund des Verlaufes, bei als gesichert anzusehender Medikamenteneinnahme, eine primäre Resistenz gegen ein oder zwei Chemotherapeutika diskutiert. Bei den beiden anderen Fällen erscheint dies, nach dem klinischen Verlauf zu urteilen, als wenig wahrscheinlich.

Auffallend ist, daß Rezidive nur bei Mädchen auftraten, im Alter von 10, 12 und 11 Jahren zum Zeitpunkt des Rezidivs. Es besteht die Möglichkeit, daß bei Einsetzen der Pubertät hormonelle Faktoren die Entstehung von Rezidiven begünstigen. In der zitierten Studie von Cocora und Pop (19) wird ebenfalls berichtet, daß bei Mädchen im Alter von 12-15 Jahren Rückfälle häufiger aufgetreten waren. Welche Bedeutung einer möglicherweise beginnenden Pubertät bei der Rückfallentwicklung der drei Rezidive der vorliegenden Untersuchung zukommt, ließ sich retrospektiv nicht klären.

Von einer relativ großen Anzahl Patienten konnten bei den Tuberkulosefürsorgestellen keine Unterlagen aufgefunden werden. Dadurch besteht die Möglichkeit, daß Rezidive dieser Patientengruppe der Entdeckung entgangen

sind. Bei Durchsicht der Diagnosen der 132 nicht auffindbaren Fälle läßt sich keine Häufung der "schweren Tuberkulosen" feststellen. Die Häufigkeit der "schweren Tuberkulosen" lag bei 21,9% (29 Fällen) und damit um 3,2% niedriger als bei den nachuntersuchten Fällen.

Die Kinderabteilung des Krankenhauses Zehlendorf, örtlicher Bereich Hekkeshorn ist West-Berlins einzige Abteilung zur Behandlung der Tuberkulose im Kindesalter. Die aufgetretenen Rezidive wurden alle zur Behandlung erneut in die Klinik eingewiesen. Deshalb ist anzunehmen, daß weitere Rezidivfälle ebenfalls wieder in der Kinderabteilung zur Aufnahme gekommen wären.

6 Zusammenfassung

In den Jahren 1969-1979 wurden auf der Kinderabteilung des Krankenhauses Zehlendorf, örtlicher Bereich Heckeshorn 567 Toberkuloseerkrankungen diagnostiziert. Die endothorakale Form der Tuberkulose stand mit 496 Fällen im Vordergrund, d.h. auf die Diagnosen tuberkulöse Erstinfektion, Tuberkulose der Lungen und Tuberkulose der sonstigen Atmungsorgane (ICD 010-012.8) entfielen 87,4%.

Die Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten war mit 50,6% die am häufigsten gestellte Diagnose. An zweiter Stelle folgt die Diagnose tuberkulöse Lungeninfiltration mit 9,5%, an dritter Stelle die Diagnose tuberkulöser Primärkomplex mit 7,2%.

In den 11 Jahren wurden 11 tuberkulöse Meningitiden und 7 Miliartuberkulosen diagnostiziert.Eine Zunahme der Meningitiden nach Aussetzen der BCG-Impfung im Juni 1975 war nicht zu beobachten.

Der Erregernachweis gelang in 17,6%, es zeigte sich eine deutliche Zunahme des erfolgreichen Bakteriennachweises in der Altersgruppe der Zehn- bis Fünfzehnjährigen.

Die Typenbestimmung des Erregers erbrachte in 99 Fällen typus humanus, in einem Fall typus bovinus. Eine primäre Resistenz ließ sich in 20% der Fälle nachweisen.

Die Infektionsquelle konnte in 39,9% festgestellt werden. Bei Unterteilung in Deutsche und Ausländer gelang der Nachweis der Infektionsquelle in 58% und 28,4%. Bei den Infektionsquellen wurden primäre Resistenzen in 26,2% ermittelt.

Das am häufigsten eingesetzte Therapieregime war die Kombination Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen betrug für

Para-Amino-Salicylsäure	10,2 %
Prothionamid	7,1 %
Streptomycin	2.0 %
Rifampicin	1,8 %
Ethambutol	1,0 %
Isoniazid	0,9 %

Die durchschnittliche Dauer der Chemotherapie zeigte eine abnehmende Tendenz von 25,1 Monaten im Jahre 1969 auf 17,5 Monate im Jahre 1978.

Die ambulante Chemotherapie wurde in 88,5 % von einem niedergelassenen Arzt überwacht. Davon entfielen 70 % auf Lungenfachärzte.

Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme konnte bei 60,7 % der Patienten angenommen werden.

Die durchschnittliche Häufigkeit der Nachuntersuchungen pro Jahr betrug 1,7.

Der durchschnittliche Überwachungszeitraum dieser Studie lag bei 4 Jahren.

Rezidive traten in 0,8 % der Fälle auf. Die Rezidivhäufigkeit der vorliegenden Studie unterschritt die in der Literatur angegebenen Zahlen.

8 Literatur

1. Allan, W.G.L.: Hong Kong Tuberculosis Treatment/British Medical Research Council Study of 6- and 9-month-regimens of daily and intermittent Streptomycin, Isoniazid and Pyrazinamide for pulmonary tuberculosis. Bull.int.Un.Tuberc. 51 (1976) 91-101.

2. American Thoracic Society: Treatment of mycobacterial disease. Amer. Rev.resp.Dis. 115 (1977) 185-192.

3. Anastasides, A.A.: Tuberkulosis in Children: Current Concepts. Pediatric Ann. 6 (1977) 797-820.

4. Anderson, H.R.: Treatment of Pulmonary Tuberculosis: State of Art, 1978. J. Tenn. Med. Assoc. 71 (1979) 647-650.

5. Angel, J.H. et al: Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Bull.int.Un.Tuberc. 51 (1976) 57-61.

6. Barlow P.B.: Treatment of Tuberculosis. J.Ky. Med. Assoc. 75 (1978) 583-590.

7. Bartmann, K.: Die Ermittlung von Nebenwirkungen bei chronischer Arzneitherapie am Beispiel der hepatotoxischen Wirkung von Isoniazid und Rifampicin. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 83 (1979) 1518-1527.

8. Bassermann, F.J.: Zeitgemäße Tuberkulosebehandlung. Internist.prax. 14 (1974) 601-610.

9. Bhatia, M.P.; Merchant, S.M.: Comparative Study of Antitubercular Drugs in the Management of Primary Complex. Indian Pediatr. 12 (1976) 1197-1203.

10. Bailey, W.C.; Sutton, F.; Eidus, L.: Supervised short term weekly chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Amer.Rev.resp.Dis. 117 (1978) Suppl. 417.

11. Bates, J.H.: Treatment of Tuberculosis. Adv.Intern.Med. 20 (1975) 1-21.

12. Bleiker, M.A.; Styblo, K.: Das Tuberkulose-Infektionsrisiko. Prax. Pneumol. 28 (1974) 859-861.

13. Braun, W.; Ehring, F.; Meissner, G.: Lymphknotenerkrankungen durch Mycobakterium avium und atypische Mycobakterien. Prax.Pneumol. 27 (1973) 662-670.

14. Brehmer, W.; Falkenberg, N.; Hussels, H.; Otto, H.-S.; Preussler, H.; Waldschmidt, J.: Regionale suppurative Lymphadenitis nach BCG-Impfung. Dtsch. Med. Wschr. 102 (1977) 1251-1255.

15. Brenson, K. et al.: Ototoxizität bei 620 Patienten mit Lungentuberkulose bei der Behandlung mit Dihydrostreptomycin, Streptomycinsulfat oder in Kombination mit beidem. Scand. J. Resp. Dis. 53 (1972) 44-51.

16. Der Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit: Handbuch der internationalen Klassifikation der Krankheiten, Verletzungen und Todesursachen (ICD) 1979.

17. Canetti, G.: Le bacille de Koch dans les lésions tuberculeuses du poumon. Editions médicales Flammarion, Paris (1946).

18. Canetti, G.; Gay, Ph.; Le Lirzin, M.: Trends in the prevalence of primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in France from 1962 to 1970. A national survey. Tubercle 53 (1972) 57-83.

19. Cocora, St.; Pop, R.: Rückfälle der Tuberkulose im Kindesalter. Ftiziologia XVIII (1969) 163-167.

20. Daddi, G.: Das Rezidiv bei Tuberkulose. Mschr.Lungenkrkh.Tbk.-Bekpf. 16 (1973) 301-308.

21. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Empfehlungen zur Methodik und Bewertung von Empfindlichkeitsprüfungen von Mykobakterien. April 1973.

22. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Informationsbericht Nr. 2-9, Hamburg, 1972-1979.

23. Dingley, H.B.; Sehgal, K.L.: Treatment of pulmonary tuberculosis in children - A controlled study.Ind.Pediatrics XI, (1974) 289-295.

24. Dürr, D.K.; Wissler, H.: Die Behandlung der Tuberkulose im Kindesalter. Therapeutische Umschau 29 (1972) 513-518.

25. East Afr.Med.J. 49 (1973) 494-501. Short course Treatment in Pulmonary Tuberculosis.

26. Forschbach, G.: Die medikamentöse Behandlung der Lungentuberkulose. Prax.Pneumol. 32 (1978) 749-768.

27. Fox, W.: Modern management and therapy of pulmonary tuberculosis. Bull.int.Un.Tuberc. 52 (1977) 25-33.

28. Fox, T.G.: Occult Tuberculosis Infection in Children. Tubercle 58 (1977) 91-96.

29. Freerksen, E.: Medikamentöse Tuberkulosetheerapie beim Kinde. Kinderheilk. 117 (1969) 513-518.

30. Freerksen, E.; Rosenfeld, M.; Orlowsky, E.H.: Isonazid+Rifampicin+ Myambutol, eine neue Standardkombination für die medikamentöse Behandlung der Tuberkulose. Beitr.Klin.Tuberk. 141 (1970) 273-296.

31. Genz, H.: Entwicklung der Säuglingstuberkulose in Deutschland im ersten Jahr nach Aussetzen der ungezielten BCG-Impfung. Dtsch. Med. Wschr. 102 (1978) 1271-1273.

32. Gerbeaux, J.; Hanoteau, J.: Medications recentes dans le traitement de la tuberculose primaire. Therapeutique 47 (1971) 573-578.

33. Groth-Petersen, B.: Tuberculosis in 84 BCG-vaccinated young adults. Chest 65 (1974) 166-168.

34. Hampton, J.R.; Bates, J.H.: Ambulatory Management of Tuberculosis. Am. Fam. Physician 10 (1975) 205-210.

35. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled Trial of 6-Month and 9-Month Regimes in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. Am.Rev.Respir.Dis. 118 (1979) 219-228.

36. Hussels, H.; Kroening, U.; Magdorf, K.: Ethambutol and Rifampicin Serum Levels in Children: Second Report on the Combined Administration of Ethambutol and Rifampicin. Pneumonologie 149 (1973) 31-38.

37. Hussels, H.; Otto, H.-S.: Ethambutol - Serumkonzentrationen im Kindesalter. Pneumologie 145 (1971) 393-396.

38. Hussels, H.: Die Häufigkeit der primären Resistenz von Tuberkulosebakterien in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich Berlin-West im Beobachtungszeitraum 1972-1975. Prax.Pneumol. 31 (1977) 664-670.

39. Hussels, H.; Schütz, I.: Rifampicin-Hemmtiter bei Tuberkulosebakterien-Wildstämmen und Rifampicin-Serumkonzentrationen bei Tuberkulosekranken. Beitr.Klin.Tuberk. 140 (1968) 304-312.

40. Jentgens, H.; Neukirchen, M.: Zur Problematik der Bakterienresistenz für die Prognose der Lungentuberkulose. Prax.Pneumologie 26 (1972) 429-438.

41. Kessler, R.; Bartmann, K.: Primäre Isoniazid-Resistenz bei tuberkulösen Kindern in West-Berlin. Pneumologie 145 (1971) 400-406.

42. Kleinschmidt, H.: Über die Bedeutung der BCG-Schutzimpfung bei der Ausrottung der Tuberkulose. Med. Welt 32 (1965) 1785-1790.

43. Kranig, B.; Styblo, K.: Praktische Anwendung der Studie der Tuberculosis Surveillance and Research Unit in Bayern: Bericht über Ergebnisse mit Tuberkulinprüfungen und Bericht über die Erfassung von offener Tuberkulose in Bayern. Prax.Pneumol. 31 (1977) 285-292.

44. Krebs, A.: Leitfaden für bakteriologische Untersuchungen bei Tuberkulose. VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1969).

45. Lock, W.: Sachliche Aspekte der Tuberkulose-Bekämpfung. Prax.Pneumol. 28 (1974) 848-853.

46. Lukas, W.: BCG-Impfung. Internist 20 (1979), 294-309.

47. McKenzie, M.S.; Burckart, G.J.; Chien, L.T.: Drug Treatment of Tuberculous Meningitis in Childhood. Clin. Pediatr. 18 (1979) 75-84.

48. Meijer, J.: Epidemiologische Maßstäbe. Prax.Pneumol. 28 (1974) 854-858.

49. Müller, J.: Das Bild der Lungentuberkulose bei Kindern und Jugendlichen heute. Mschr. Lungenkrkh. 16 (1973) 117-125.

50. Müller, J.: Katamnestische Erhebungen zur Prognose der chemotherapierten offenen Lungentuberkulose bei Kindern und Jugendlichen. Prax. Pneumol. 22 (1968) 685-689.

51. Neumann, G.: Die gegenwärtige Bedeutung der stationären Behandlung der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tuberk. 128 (1964) 63-112.

52. Neumann, G.: Rückfall und Chemotherapie. Pneumologie 145 (1971) 338-347.

53. Neumann, G.: Die Tuberkulosedurchseuchung bei Stuttgarter Schulkindern. Eine Untersuchung mit dem WHO-Tuberkulin-Standardtest. Bundesgesundhbl. 1 (1972) 1-6.

54. Neumann, G.: Zur Tuberkulosesituation in der Bundesrepublik Deutschland. Bundesgesundhbl. 20 (1977) 17-22.

55. Neumann, G.: Zur gegenwärtigen und künftigen Tuberkuloseepidemiologie. Bundesgesundhbl. 21 (1978) 57-60.

56. Neue Formen der Tuberkulosetherapie. Vorträge des 4. wissenschaftlichen Kongresses der Süddeutschen Gesellschaft für Pneumologie und Tuberkulose 24.-27. Mai 1979 in Trier. Fortbildung in Thoraxkrankheiten 9, Hippokrates Verlag Stuttgart (1980).

57. Otto, H.-S.: Tuberkulose bei Gastarbeiterkindern. Bundesgeshbl. 16 (1973) 322-328.

58. Otto, H.-S.; Magdorf, K.: Aktueller Stand der antituberkulösen Chemotherapie im Kindesalter. Prax.Pneumol. 35 (1981) 588-595.

59. Oudet, P.: Tuberculose bacillifere et sensibilité des Bacilles de Koch aux tuberculostatiques. Arch. Monaldi 27 (1975) 405-417.

60. Pilheu, J.A.: Häufigkeit und Schwere von Leberstörungen durch INH und Rifampicin. Z. Erkrank. Atm.-Org. 151 (1978) 81-82.

61. Promisloff, R.A.; Johnston, R.F.: Modern Management of Tuberculosis. Comp. ther. 5 (1980) 25-37.

62. Radenbach, K.L.: "Standardtherapie" der Tuberkulose und "Standardkombinationen" antituberkulöser Mittel. Internist.Prax. 11 (1971) 294-297.

63. Radenbach, K.L.: Zeitgemäße Tuberkulosebehandlung. Internist.Prax. 14 (1974) 606-611.

64. Radenbach, K.L.: Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen Chemotherapie. Internist 14 (1973) 100-110.

65. Rapp, R.S.; Campwell, R.W.; Howell, J.C.; Kending, E.L.: Isoniazid Hepatotoxicity in Children. Am.Rev.Respir.Diss. 118 (1979) 794-796.

66. Reimers, D.: Irreversible Augenschäden durch Ethambutol. Prax.Pneumol. 26 (1972) 445-449.

67. Rouillon, A.: Transmission of Tubercle Bacilli. The Effects of Chemotherapy. Tubercle 57 (1976) 275-299.

68. Scheffler, N.K.: Augenuntersuchungen bei der Behandlung mit Ethambutol in zwei verschiedenen Dosierungen im Kindesalter. Pneumologie 145 (1971) 397-400.

69. Schmid, P.Ch.; Schmidt, H.: Die Chemotherapie der Tuberkulose im Kindesalter, Pädiatr.Praxis 3 (1971) 289-294.

70. Schmid, P.Ch.: Kombinierte Chemotherapie der verschiedenen Tuberkuloseformen. Pädiatr.Praxis 11 (1972) 643-648.

71. Schmid, P.Ch.: Aktuelle Probleme der Kindertuberkulose. Fortschr.Med. 95 (1977) 2315-2317.

72. Schrieber, O.: Die derzeitige Häufigkeit der primären und sekundären Resistenz gegen Antituberkulotika. Prax.Pneumol. 27 (1973) 145-149.

73. Schütz, I.: Ambulante Chemotherapie der Lungentuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der strikt überwachten, intermittierenden Medikamentengabe. Prax.Pneumol. 27 (1973) 154-168.

74. Der Senator für Gesundheit und Umweltschutz in Berlin. Jahresgesundheitsberichte Jahrgang 1969-1978.

75. Der Senator für Gesundheit und Umweltschutz in Berlin, Stürzbecher, M.: Zur Tuberkulose bei Ausländern im Lande Berlin 1969-1978, Schreiben vom 24. März 1980.

76. Simon, C.; Krüger, H.: Zur Situation der kindlichen Tuberkulose in Schleswig-Holstein von 1968-1973. Mschr. Kinderheilk. 123 (1975) 97-99.

77. Spiess, H.: Zur BCG Impfung. Der Kinderarzt 9 (1978) 107-108.

78. Statistisches Landesamt Berlin: pers. Mitteilungen.

79. Steiner, M.: Newer and Second-Line Drugs in the Treatment of Tuberculosis. Medical clinic of North America 51 (1967) 1153-1167.

80. Stürzbecher, M.: Zur Tuberkulose bei Ausländern im Lande Berlin. Bundesgesundhbl. 6 (1974) 81-84.

81. Styblo, K.; Meijer, J.; Sutherland, J.: Tubercolosis Surveillance and Research Unit (TSRU) Report Nr. 1. Bull.int.Un.Tuberc. 42 (1969) 1-32.

82. Styblo, K.: Das Risiko der Ansteckung mit Tuberkelbakterien. Dtsch. Med.Journal 22 (1971) 38-42.

83. Tiburtius, H.F.: Veränderungen des Visus unter Ethambutol. Prax.Pneumol. 26 (1972) 446-452.

84. Tietze, H.-U.: Klinische und epidemiologische Beobachtungen der Tuberkulose im Kindesalter. Med.Klinik 63 (1968) 827-832.

85. Walraph, G.: Schäden durch Myambutol (Ethambutol-dihydro-chlorid Lederle) an den Augen. Z.ärztl.Fortbild. 65 (1976) 103-109.

86. Windorfer, A.: Zur Notwendigkeit der BCG-Impfung. Bundesgesundhbl. 2 (1975) 19-22.

87. Windorfer, A.: Gefährdung der Kinder und Jugendlichen durch die Tuberkulose. Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 1977-1980.

Danksagung

Bei der Anfertigung dieser Arbeit wurde mir reichlich Hilfe zuteil.

Herrn Dr.Chefarzt Dr. Otto der Kinderabteilung der Lungenklinik Heckeshorn danke ich für die Themenstellung und seine beratende Begleitung,
Herrn Professor Dr. Helge für die Übernahme des Themas sowie für seine Unterstützung,
Herrn Professor Dr. Krumhaar für seine zahlreichen Anregungen,
Herrn Professor Dr. H.J. Brandt für seine wertvollen Hinweise,
Herrn Oberarzt Magdorf für seine praktische Hilfe,
den leitenden Amtsärzten der Berliner Gesundheitsämter bzw. den Amtsärzten in den Tuberkulosefürsorgestellen der Berliner Wohnbezirke für die Bereitstellung der Daten sowie die Genehmigung zur Veröffentlichung.

Lebenslauf

Ich wurde am 21.07.1950 in Rippershausen, Kreis Meiningen, Thüringen geboren, als einziges Kind des Landwirts Alexander Amthor und seiner Ehefrau Hilde, geb. Reum. Nach Enteignung des elterlichen Hofes flüchteten wir 1953 in die Bundesrepublik. Meine Kindheit verbrachte ich in Grassau/ Chiemgau.

Ich besuchte 5 Jahre die Volksschule Grassau, ein halbes Jahr das Gymnasium Marquartstein und anschließend das Luitpold Gymnasium in Wasserburg am Inn. 1971 machte ich am Luitpold Gymnasium Abitur, anschließend leistete ich am Unfallkrankenhaus Murnau den Zivildienst ab.

1973/74 studierte ich zwei Semester Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin, bis ich im März 1974 das Medizinstudium an der Ludwig Maximilians Universität München aufnehmen konnte. Nach bestandenem Physikum (1975) und einem klinischen Semester in München setzte ich das Studium an der Freien Universität Berlin fort. Im Oktober 1979 legte ich nach Abschluß des Praktischen Jahres am Urban Krankenhaus (Chirurgie und Innere) und am Rudolf Virchow Krankenhaus (Neurologie) das letzte ärztliche Staatsexamen ab. Die Approbation erhielt ich im Januar 1980.

Bis zum Herbst des Jahres arbeitete ich mit der Auswertung meiner Nachuntersuchung von tuberkulosekranken Kindern in Berlin-West für meine Doktorarbeit. Im September 1980 trat ich eine Stelle als Assistenzarzt am Dikemark Krankenhaus in der Nähe von Oslo an, einem der größten psychiatrischen Krankenhäuser Norwegens. 1982 legte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Oslo ein Zusatzexamen für ausländische Mediziner ab. Vom Juli 1983 an war ich für 6 Monate als Distriktsarzt in einem Küstendistrikt Nordnorwegens tätig. Nach Beendigung des Distriktdienstes erhielt ich die norwegische Autorisation als Arzt. Anschließend ging ich für ein halbes Jahr ans Dikemark Krankenhaus zurück, seit dem 1. August 1984 arbeite ich an einer psychiatrischen Poliklinik in Oslo.

Mein Berufsziel ist Arzt für Psychiatrie und Neurologie.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen